

Aus dem L.R. Grote-Institut für Physiotherapie und
Rehabilitation, Bad Berleburg,
dem Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitations-
forschung der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. Gunther Hildebrandt
und dem Haus Berleburg, Bad Berleburg
Chefarzt: Professor Dr. O. Walther

DIE BEEINFLUSSUNG DER KOORDINATION VON
HERZRHYTHMUS UND ARTERIELLER GRUNDSCHWINGUNG
DURCH β -ACETYL-DIGOXIN WÄHREND EINER
4-WÖCHIGEN AKTIVIERENDEN KNEIPPKUR

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

SIEBO SIUTS

aus Celle/Niedersachsen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem L.R. Grote-Institut für Physiotherapie und
Rehabilitation, Bad Berleburg,
dem Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitations-
forschung der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. Gunther Hildebrandt
und dem Haus Berleburg, Bad Berleburg
Chefarzt: Professor Dr. O. Walther

DIE BEEINFLUSSUNG DER KOORDINATION VON
HERZRHYTHMUS UND ARTERIELLER GRUNDSCHWINGUNG
DURCH β -ACETYL-DIGOXIN WÄHREND EINER
4-WÖCHIGEN AKTIVIERENDEN KNEIPPKUR

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

SIEBO SIUTS

aus Celle/Niedersachsen

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg am 1. Okt. 1976

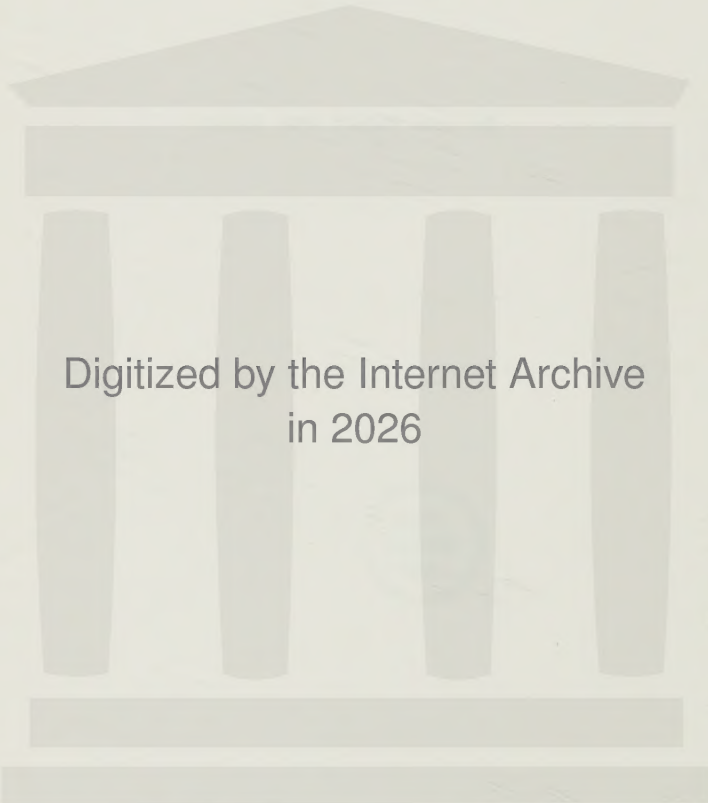
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hensel

Meinem Vater zum Dank



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

<u>I. Einleitung</u>	1
<u>II. Methodik</u>	4
1. Versuchspersonen	4
2. Untersuchungsgruppen	5
3. Angewandte Therapie	7
4. Untersuchungsanordnung	8
5. Auswertung	9
6. Statistische Methodik	10
<u>III. Ergebnisse</u>	13
1. Mittlerer Kurverlauf der direkt gemessenen Kreislaufgrößen	13
2. Mittlerer Kurverlauf des Quotienten aus Herzperiodendauer τ und arterieller Grundschwingung $T_{\text{Fuß}}$	15
3. Verlauf der kollektiven Streuung des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$	17
4. Aufgliederung des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ nach ganzzahligen Zielwerten	17
5. Aufgliederung der direkt gemessenen Kreislaufgrößen nach den angestrebten ganzzahligen Zielwerten	21
6. Häufigkeitsverteilung der Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ und $\tau/2x\delta$	24
7. Häufigkeitsverlauf der ganzzahligen Quotientenwerte $\tau/T_{\text{Fuß}}$	24
8. Verlauf der Abweichung von den ganzzahligen Quotientenwerten	30

<u>IV. Diskussion</u>	33
1. Zur Messung der arteriellen Grundschwingungsdauer	33
2. Diskussion zu den Ergebnissen	42
a. Zur Wirkungsweise der Herzglykoside	42
aa) Wirkungen auf die Herzkontraktion	42
bb) Die Verteilung der Herzglykoside im Organismus	45
cc) Die Wirkung der Herzglykoside auf die Herz- und Kreislaufregulation	48
b. Die rhythmische Funktionsordnung von Herz und Kreislauf und ihre Beeinflussung durch β -Acetyl-digoxin	52
aa) Die Bedeutung der ganzzahligen Abstimmung von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung für die Kreislaufökonomie	52
bb) Abgrenzung von Digitalis-Wirkung und Kureffekt	55
cc) Digitalis-Wirkung auf die Herz-Kreislauf-Koordination	58
c. Die Bedeutung der Prinzipien von Bedarfsregulation und Frequenzkoordination für die Therapie	63
<u>V. Zusammenfassung</u>	67
<u>VI. Literaturverzeichnis</u>	69

I. Einleitung

In jüngerer Zeit ist zunehmend beachtet worden, daß die Funktionen des Organismus nicht nur einer Bedarfsregulation (HILDEBRANDT 1961) unterliegen, sondern auch in ihrer zeitlichen bzw. rhythmischen Ordnung im Sinne einer Koordination von Frequenz und Phase abgestimmt werden. v. HOLST (1939) hat bereits von "spontanen inneren Ordnungskräften" gesprochen und bei der Bevorzugung ganzzahliger Frequenzverhältnisse zwischen einer absoluten Koordination, bei der eine strenge Phasenkopplung besteht, und einer relativen Koordination unterschieden, bei der die angestrebte zeitliche Koaktion nur statistisch verwirklicht wird (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1967).

Die Untersuchung koordinativer Zusammenhänge hat vor allem auch für die funktionellen Beziehungen zwischen Herz und Arteriensystem wichtige Gesichtspunkte eröffnet und insbesondere "neues Licht auf die Arbeitsökonomie des kardio-vasculären Systems geworfen" (JUNGMAHN u. Mitarb. 1973). Von den verschiedenen Herz- Kreislaufrythmen hat die zeitliche Abstimmung zwischen Herzschlag und arterieller Eigenschwingung als Indikator der koordinativen Funktionsökonomie die größte Beachtung gefunden. Seit HILDEBRANDT u. Mitarb. (1959) nachweisen konnten, daß das Verhältnis von Herzperiodendauer und arterieller Grundschwingung bei gesunden Erwachsenen in Ruhe bevorzugt 2:1, bei bradycarden 3:1 beträgt, ist dieser Quotient unter verschiedenen Fragestellungen zur Beurteilung des Herz- Kreislaufsystems herangezogen worden. (MILLAHN u. ECKERMANN 1966, HILDEBRANDT u. KLEIN 1968, JUNGMAHN u. Mitarb. 1971 u.a.). Alle bisherigen Untersucher sind sich darüber einig, daß die harmonische zeitliche Abstimmung zwischen Herzaktion und stehender Welle im arteriellen System eine günstige Koaktionslage im Sinne eines Synergismus beider Vorgänge sichert (HILDEBRANDT u. DUPONT 1969). ECKERMANN

(1969) stellte am elektrischen Analogmodell Einsparungseffekte bis zu 30% fest.

Vergleichende Untersuchungen bei Gesunden, Trainierten und Patienten mit funktionellen und organischen Herz-Kreislaufkrankheiten haben ergeben, daß es sich bei der ganzzahligen Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung um einen sehr empfindlichen Indikator handelt, der sich besonders auch zur Früherkennung von Funktionsstörungen eignet (GADERMANN u. Mitarb. 1961; GRIEGER 1966; HILDEBRANDT u. DUPONT 1971; u.a.).

Bei Längsschnittuntersuchungen von Patienten im Laufe von Bäder- und Klimakurbehandlungen wurde erstmals gefunden, daß sich auch therapeutische Effekte an einer Intensivierung der ganzzahligen Abstimmung zwischen Herzperiodendauer und arterieller Grundschwingung ablesen lassen (HILDEBRANDT u. Mitarb. 1959).

Solche Erfahrungen, die bei Patientengruppen eine konzentrische Normalisierung des diesbezüglichen Quotienten auf 2:1 und 3:1 belegen konnten, liegen allerdings bisher fast ausschließlich für Maßnahmen der physikalischen Therapie vor. Die Wirkung der pharmakologischen Herz-Kreislaufbehandlung sind bisher unter diesen Gesichtspunkten noch nicht näher analysiert worden. Lediglich BÜHRING u. Mitarb. (1973) haben im Rahmen ihrer Studien über das Verhalten herzdynamischer Teilzeiten von Kurpatienten unter zusätzlicher Digitalisierung erste Anhalte dafür gewonnen, daß diese Medikation trotz der digitalisbedingten Bradycardie zu einer Intensivierung der ganzzahligen Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung im Sinne gesteigerter Funktionsökonomie führt.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob Digitalis wirklich einen speziellen, über den durch die Kneippkur ausgelösten Effekt hinausgehenden

koordinierenden Einfluß auf die genannten Rhythmen des Herz- Kreislaufsystems hat; dabei soll besonderer Wert darauf gelegt werden, diesen Vorgang über mehrere Wochen hin zu verfolgen und in seinem gegliedertem Verlauf zu erfassen.

II. Methodik

Die vorliegende Arbeit gibt die Ergebnisse einer systematischen Längsschnittuntersuchung mit Registrierung von Elektrokardiogramm und arteriellen Pulscurven an 63 männlichen Kurpatienten wieder, die wegen überwiegend funktioneller Herz- und Kreislaufstörungen im März/April 1968 oder in denselben Monaten 1973 zu einer 4-wöchigen Kneippkur nach Bad Berleburg verschickt wurden. Besondere Beachtung findet eine Gruppe von 20 Patienten, die nach der ersten Woche prophylaktisch digitalisiert wurde.

1. Versuchspersonen

Von den 62 Patienten wurden 38 im März/April 1973 in drei verschiedenen Berleburger Sanatorien mit aktivierender Kneippkur von fünf verschiedenen Ärzten nach folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

- a.) Männliche Patienten im Alter von 35 - 61 Jahren, um ein möglichst homogenes Untersuchungskollektiv im Alter besonderer Herzinfarktgefährdung zu erhalten.
- b.) Angaben aus den Überweisungsgutachten. Dadurch war eine erste Sichtung des Patientengutes auf in Frage kommende Personen schon vor der Anreise möglich.
- c.) Anamnestisches Beschwerdebild. Dabei wurde besonderer Wert auf Klagen über Schmerzen in der Herzgegend und Angaben über frühere Erschöpfungszustände und Kurzluftigkeit gelegt.
- d.) Klinischer Aufnahmebefund. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem physikalischen Befund des kardio-pulmonalen Systems gewidmet, daneben dem Status des Zentralnervensystems und des vegetativen Nervensystems.
- e.) EKG-Befund. Geachtet wurde auf Zeichen der vegetativen Labilität und der beginnenden Coronarinsuffizienz.

f.) Röntgen- und Laborbefunde. Gelegentlich zur Stützung und Sicherung der Auswahl.

g.) Messbarkeit der Carotis- und Fusspulskurve.

2. Untersuchungsgruppen

Nach drei Untersuchungsergebnissen in der ersten Kurwoche wählten die behandelnden Ärzte nach den bis dahin vorliegenden Unterlagen 22 Patienten zur prophylaktischen Digitalisierung (s. KLEPZIG 1962) mit β -Acetyl-digoxin (Novodigal[®] - Beiersdorf) aus. Die Patienten wurden in drei Tagen mit 2 x 0,4 mg/die mittelschnell aufgesättigt und erhielten dann bis zum Ende der Kur (3 Wochen) eine Erhaltungsdosis von 2 x 0,2 mg/die. Bei zwei Patienten musste die Digitalisierung nach drei Tagen wegen Intoxikationserscheinungen aufgegeben werden. Übereinstimmend zeigten beide Übelkeit, Kopfschmerz und eine erhebliche ST-Senkung im EKG. Der eine Patient hatte zusätzlich um 38⁰C Fieber, das erst gegen Ende der Kur wieder abnahm; bei dem anderen Patienten zeigte das EKG eine beginnende Vorhofkammerdissoziation.

Damit ergeben sich folgende 2 Untersuchungsgruppen:

a.) Eine Gruppe mit 20 Patienten im Durchschnittsalter von 47,4 Jahren, die nach der ersten Kurwoche mit β -Acetyl-digoxin mittelschnell aufgesättigt wurden. Die Häufigkeit der bei ihnen vorkommenden Diagnosen zeigt Tab. 1.

b.) Eine unbehandelte Vergleichsgruppe mit 18 Patienten im durchschnittlichen Alter von 46,06 Jahren. Ihre Diagnoseverteilung gibt Tab. 2 wieder.

c.) Dazu kommt noch eine weitere Vergleichsgruppe, die HERRMANN u. LEHMANN (1975) im selben Ort und mit derselben Methode im März/April 1968 untersucht haben. Ihr durchschnittliches Alter beträgt 41,69 Jahre. Die von den

behandelnden Ärzten für die 24 Patienten gestellten Diagnosen sind aus Tab. 3 ersichtlich.

vegetative Labilität	14 mal
neurozirkulatorische Dystonie	2 mal
Coronarinsuffizienz (beginnend)	1 mal
Praesklerose	3 mal
beginnende Herzmuskelschwäche	1 mal
Adipositas	4 mal
Diabetes	1 mal
Hypertonie	2 mal
Hypotonie	4 mal
beginnender Parkinson	1 mal

Tab. 1: Häufigkeit der Diagnosen in der digitalisierten Gruppe, gestellt vor Beginn der Digitalisierung

vegetative Labilität	9 mal
neurovegetative Dystonie	8 mal
Coronarinsuffizienz (beginnend)	1 mal
Praesklerose	1 mal
Adipositas	3 mal
Hyperlipidämie	1 mal
Hypertonie	4 mal

Tab. 2: Häufigkeit der gestellten Diagnosen in der Vergleichsgruppe 1973

vegetative Labilität	11 mal
neurozirkulatorische Dystonie	7 mal
Stenocardie	2 mal
Hypotonie	1 mal
Hypertonie	4 mal
Adipositas	4 mal
Angina pectoris	1 mal
chron. Bronchitis	1 mal
Ulcus pepticum	1 mal
Gastritis	1 mal
Verlust des rechten Auges	1 mal

Tab. 3: Häufigkeitsverteilung der Diagnosen
in der Vergleichsgruppe 1968

3. Angewandte Therapie

Die 4- bis 6-wöchige Kneippkur war eine aktivierende Kurbehandlung (BAIER 1971) mit hydrotherapeutischen Anwendungen (3 - 4 Anwendungen täglich), die krankheits- und konstitutionsbezogen verordnet wurden, und einer forcierten Bewegungstherapie mit Gymnastik, Schwimmen, Bewegungsbad und Wandern im Mittelgebirge. Wichtig war dabei, daß die hydrotherapeutischen Maßnahmen den tagesrhythmischen Umstellungen der Thermoregulation angepasst waren, mit einer Aufheizphase der Kerntemperatur zwischen 3 und 15 Uhr und einer Entwärmungsphase zwischen 15 und 3 Uhr (Lit.-Übersichten s. HILDEBRANDT 1962b). Das bedeutet für den Organismus, daß er infolge tagesrhythmischer Umstellungen der Thermoregulation während der Vormittagshälfte des biologischen Tages besonders kaltreizempfindlich, nachmittags vermehrt wärmeempfindlich ist. (HILDEBRANDT 1972).

Außerdem wurde auf die durch die kur ausgelöste vegetative Gesamtumstellung geachtet, die sich in einer 7 - 10-tägigen Reaktionsperiodik bemerkbar macht und zugleich einen Gefährdungszyklus für den Patienten darstellt (HILDEBRANDT 1963; HILDEBRANDT u. FRANK 1974).

4. Untersuchungsanordnung

Sämtliche Untersuchungen fanden vormittags zwischen 7.30 und 12.00 Uhr im EKG-Raum des Sanatoriums Haus Berleburg⁺) statt. Die Patienten kamen vom 1. Kurtag an in 2- bzw. übers Wochenende in 3-tägigem Abstand zur Untersuchung. Da die Patienten 2 Stunden vorher keine hydrotherapeutischen Anwendungen erhielten und jeweils zur gleichen Tageszeit sowie immer von denselben Untersuchern (1 Arzt und 1 MTA) kontrolliert wurden, konnten sowohl akute Einflüsse von Einzelanwendungen als auch tagesrhythmische Schwankungen und persönliche Störeinflüsse weitgehend ausgeschlossen werden.

Im Untersuchungsraum wurden regelmäßig die Temperatur ($22^{\circ}\text{C} \pm 1,67^{\circ}$), die rel. Luftfeuchtigkeit ($43,34 \% \text{ H}_2\text{O} \pm 3,08 \%$) und der Luftdruck gemessen.

Die Registrierung der Kreislaufgrößen erfolgte jeweils nach 5 Minuten Vorruhe, wobei die EKG-Elektroden bereits angelegt wurden und der bequem gelagerte Patient mit einer Wolldecke zugedeckt war.

⁺) Herrn Prof. Dr. O. WALTHER, Chefarzt des Sanatoriums Haus Berleburg, sei auch an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung der Untersuchungen gedankt.

Im einzelnen wurden folgende Kreislaufgrößen gemessen:

a.) Systolischer und diastolischer Blutdruck mittels einer 13 cm breiten Manschette nach RIVA-ROCCI u. KOROT-KOFF stets am linken Arm. Gemessen wurde der Blutdruck 2 mal vor und 2 mal nach Anlegen des Carotispulsabnehmers, wobei der Mittelwert für die Auswertung berücksichtigt wurde.

b.) Das EKG in den drei Extremitätenableitungen nach EINTHOVEN und die Brustwandableitungen V_2 , V_4 , V_6 , vor allem zum frühzeitigen Nachweis von Digitalisintoxikationen. Papiergeschwindigkeit 50 mm/sec.

c.) Das EKG in der II. Extremitätenableitung; die Druckpulskurve in der linken A. carotis, die Fußpulskurve der A. tibialis posterior unter den Fußknöcheln oder der A. dorsalis pedis sowie der Herzschall vom punctum maximum in 2 verschiedenen Frequenzsiebungen (mittelhoch und hoch). Papiergeschwindigkeit 100 mm/sec.

Zur Registrierung diente ein optischer 6-Kanal-Elektrokardiograph (Typ Multiscriptor 6400/GP; Hersteller Fa. F. Hellige & Co., Freiburg/Br.). Als Pulsfühler wurden kapazitive Abnehmer nach BRECHT u. BOUCKE (System Infraton, Hersteller Fa. B. Boucke, Tübingen) verwendet. Die Zeitkonstante der zur Pulskurvenregistrierung benutzten Verstärkerkanäle war auf mehr als 3 sec. erhöht worden, die der Gesamtsysteme zur Pulsschreibung betrug dabei ca. 1,5 sec. Zur Aufnahme des Herzschalls wurde ein Körperschallmikrophon (Hersteller Fa. F. Hellige & Co., Freiburg/Br.) benutzt.

5. Auswertung

Nach Aussonderung aller Registrierfilme, bei denen die verschiedenen Meßpunkte nicht sicher genug abgrenzbar

waren, wurden folgende Meßgrößen - jeweils als Mittel aus 8 nacheinanderfolgenden Herzrevolutionen, d.h. über etwa 2 Atemperioden - ausgemessen und errechnet (vgl. Abb. 1).

a.) Die Herzperiodendauer (τ) als Q - Q Abstand im Elektrokardiogramm.

b.) Arterielle Grundschwingung des Fußpulses ($T_{\text{Fuß}}$). Gemessen wurde der Abstand des systolischen Gipfels vom Gipfel der dikroten Welle.

c.) Die doppelte Pulswellenlaufzeit Herz - Fuß ($2x\vartheta$). Es wurden zwei korrespondierende Punkte an den gleichzeitig registrierten Carotis- und Fußpulskurven festgelegt und ausgemessen. Dabei muß noch die Pulsverspätung des Carotispulses gegenüber dem Herzen berücksichtigt werden. Sie wird aus der Differenz des 2. Herztones und der Inzisierung in der Carotispulskurve bestimmt und der Strecke zwischen Carotis- und Fußpuls hinzugefügt.

d.) Aus Herzperiodendauer (τ) und der arteriellen Grundschwingung ($T_{\text{Fuß}}$), bzw. der doppelten Pulswellenlaufzeit ($2x\vartheta$) wurde der Quotient $\tau/T_{\text{Fuß}}$, bzw. $\tau/2x\vartheta$ gebildet.

e.) Die Auswertung der Carotispulskurven, der Herzzeiten und des Herzschalls zur Bestimmung der herzdynamischen Größen werden in einer gesonderten Veröffentlichung erscheinen (BAIER u. SIUTS n.n.).

6. Statistische Methodik

Das verarbeitete Gesamtmaterial umfaßte 2.367 Meßdaten, wovon 4,22 % durch Interpolation bzw. Extrapolation gewonnen wurden, weil bei einigen Patienten am ersten oder letzten Kurtag keine Registrierungen mehr vorgenommen werden konnten, an einem Tag das Meßgerät ausfiel und einige wenige Kurven (0,46%) wegen mangelnder Qualität nicht ausgewertet werden konnten. Um bei dem Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ eine möglichst dichte Verlaufsdarstellung zu erreichen, wurde darüber hinaus für

alle Tage, an denen keine Erhebungen vorgenommen worden waren, der Quotient durch Interpolation ermittelt.

Die Berechnung des arithmetischen Mittelwertes sowie der Standardabweichung und des Regressionskoeffizienten wurde mit einem elektronischen Tischrechner mit fest programmierten Funktionen (Diehl-Sigmatron) in einem Rechengang durchgeführt und dann noch einmal kontrolliert.

Die Formel für die Standardabweichung lautet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - M)^2}{n - 1}}$$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes (σ_n) wurde nach der Formel ermittelt:

$$\sigma_n = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Zur Beurteilung der interindividuellen Streuung des Quotienten τ/T_{FuB} im Kurverlauf wurde der Variationskoeffizient (VC) errechnet:

$$VC = \frac{\sigma \cdot 100}{M}$$

Zur Beurteilung markanter Auslenkungen der Mittelwertskurven wurden die Differenzen mit Hilfe des t-Test (Student-Verteilung) bestimmt:

$$D = M_1 - M_2; \sigma_{MD} = \sqrt{\sigma_{M1}^2 + \sigma_{M2}^2}; T = \frac{D}{\sigma_{MD}}$$

Der Korrelationskoeffizient wurde als Produktmomentkorrelation nach PEARSON (1895) (vgl. CAMPBELL 1971) errechnet:

$$r_{xy} = \frac{\sum (x - M_x) \cdot (y - M_y)}{n \cdot \sigma_x \cdot \sigma_y}$$

Die statistische Signifikanz wurde jeweils nach einschlägigen Tabellenwerten geprüft (Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage 1968).

III. Ergebnisse

1) Mittlerer Kurverlauf der direkt gemessenen Kreislaufgrößen

Abb. 1 zeigt die mittleren Kurverläufe von Herzperiodendauer (τ), arterieller Grundschwingung ($T_{\text{Fuß}}$) und der doppelten Pulswellenlaufzeit ($2x\mathcal{J}$), wie sie sich durch Mittlung der Meßwerte an den einzelnen Untersuchungstagen ergeben. Auf der Ordinate ist die Herzperiodendauer im Verhältnis 2:1 zur arteriellen Grundschwingung bzw. doppelten Pulswellenlaufzeit aufgetragen. Die Abszisse ist zunächst nach den Untersuchungsterminen eingeteilt, wobei in Abb. 1 (oben) 14 Termine verfügbar waren, während die beiden anderen Patientengruppen nur an 12 Terminen untersucht wurden. Die beiden oberen Abb. stellen die nicht-digitalisierten Vergleichsgruppen dar, Abb. 1 (unten) gibt die Untersuchungsergebnisse von den 20 Patienten wieder, die nach der 3. Untersuchung, d.h. ab dem 9. Kurtag zusätzlich mit β - Acetyl digoxin (Novodigal [®]) behandelt wurden.

Ein Vergleich der Parameter in den verschiedenen Gruppen macht deutlich, daß die arterielle Grundschwingung $T_{\text{Fuß}}$ und die doppelte Pulswellenlaufzeit $2x\mathcal{J}$ während der gesamten Kur weitgehend parallel verlaufen. Lediglich in der digitalisierten Gruppe fällt beim 6. Untersuchungstermin im Parameter $2x\mathcal{J}$ eine isolierte Schwankung auf. Dabei ist der Abstand der beiden Kurven $T_{\text{Fuß}}$ und $2x\mathcal{J}$ mit durchschnittlich 12.64 msec in der Vergleichsgruppe 1968 (LEHMANN) am geringsten und nimmt gegen Kurende sogar weiter ab. Am größten ist der Abstand beider Kurven mit durchschnittlich 26.33 msec in der Vergleichsgruppe 1973; hier nimmt der Abstand gegen Kurende sogar eher zu.

Der Vergleich der Kurven der Herzperiodendauer zeigt, daß alle 3 Gruppen zu Kurbeginn auf ähnlichem Niveau liegen, daß aber die Vergleichsgruppe 1968 im gesamten Kurverlauf das niedrigste Niveau einhält und mit einem mittleren

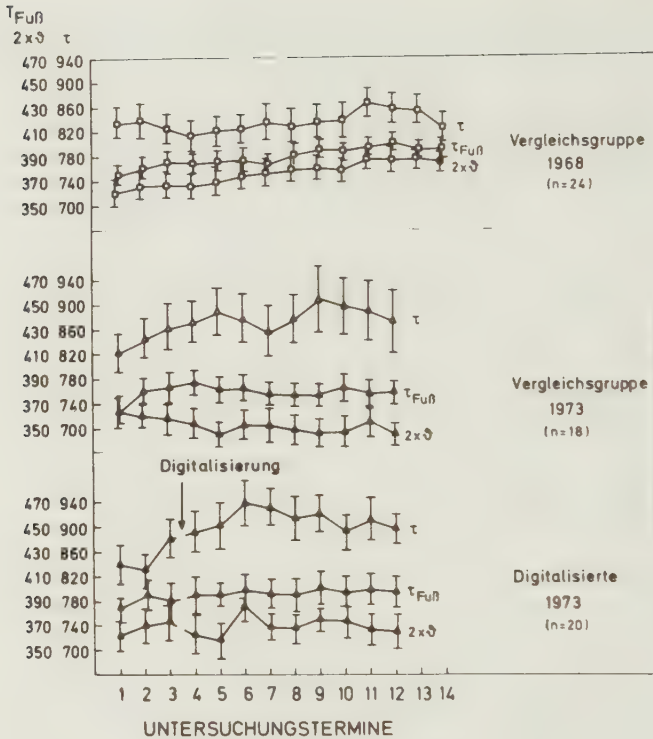


Abb. 1: Mittlerer Kurverlauf von Herzperiodendauer (τ), arterieller Grundschwingung ($T_{Fu\beta}$) und doppelter Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß ($2 \times \phi$) bei Mittelwertbildung an den einzelnen Meßterminen für die beiden Vergleichsgruppen und die digitalisierte Gruppe. Die Klammern bezeichnen den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M). Die Ordinaten für τ und für $T_{Fu\beta}$ bzw. $2 \times \phi$ sind im Verhältnis 2:1 aufgetragen.

maximalen Wert von 864 msec auch im Extrem die niedrigste Herzperiodendauer bzw. die höchste Frequenz behält. Die Vergleichsgruppe 1973 wird dagegen im Laufe der Kur deutlich bradykarder. Sie zeigt am 5. und 9. Untersuchungstermin mit 880 msec bzw. 902 msec im Kurvenzug der Herzperiodendauer Maxima.

Noch stärker und zeitlich konzentrierter ist allerdings die Verminderung der Herzfrequenz in der digitalisierten Gruppe, die ihren höchsten τ -Wert nach Erreichen der Sättigung mit 938 msec am 6. Untersuchungstag durchläuft.

Aus dem Vergleich der Kurvenbewegungen der drei Parameter geht weiterhin hervor, daß sich in allen drei Gruppen die Parameter $T_{\text{Fuß}}$ und $2 \times \dot{V}$ stabiler verhalten als τ , so daß

τ die Veränderung des Quotienten aus Herzperiodendauer und arterieller Grundschwingung bzw. doppelter Pulswellenlaufzeit überwiegend bestimmen muß.

2) Mittlerer Kurverlauf des Quotienten aus Herzperiodendauer τ und arterieller Grundschwingung $T_{\text{Fuß}}$

Zur zeitgerechten Vergleichbarkeit der dargestellten Gruppen untereinander haben wir die fehlenden Werte der Tage, an denen keine Untersuchungsergebnisse gewonnen wurden, interpoliert. In Abb. 2 ist der Verlauf des Quotienten

$\tau/T_{\text{Fuß}}$ festgehalten. Eine vergleichende Betrachtung in allen drei Gruppen läßt im Kurverlauf eine gewisse Gemeinsamkeit der wellenförmigen Verlaufsform erkennen. Am deutlichsten tritt diese mit Maxima im Kurvenzug sowohl in der Vergleichsgruppe 1973 als auch in der Vergleichsgruppe 1968 im Bereich des 21. Tages hervor. Eine weitere deutliche Auslenkung findet sich in der Vergleichsgruppe 1973 zwischen dem 7. und 10. Tag, der im Kurvenzug des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ der digitalisierten Gruppe vor der Digitalisierung der Patienten ein Maximum im Bereich des 7. Tages entspricht. Nach Gabe von Novodigal[®] am 9. Kurtag steigt

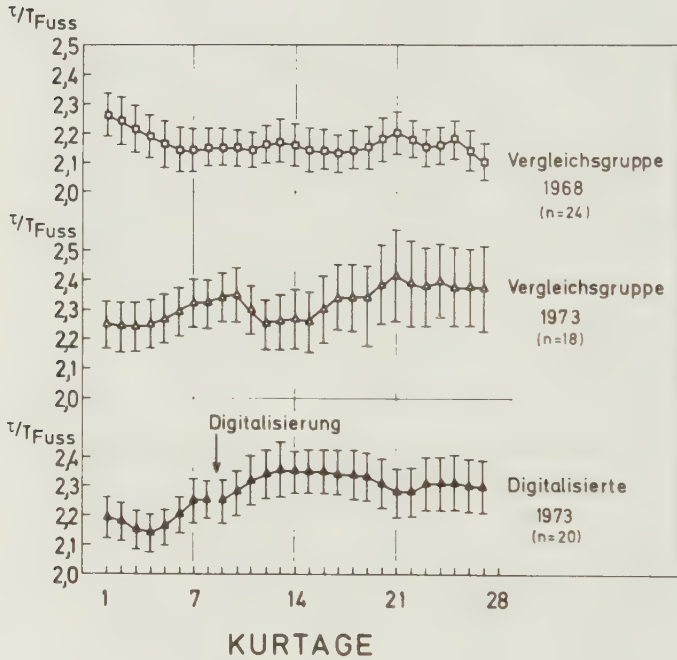


Abb. 2: Mittlerer Kurverlauf des Quotienten aus Herzperiodendauer und arterieller Grundschwingungsdauer ($\tau/T_{Fu\beta}$) in den Vergleichsgruppen 1968 und 1973 sowie in der digitalisierten Gruppe (1973). Die Klammern bezeichnen den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M).

hier im Gegensatz zu den Vergleichsgruppen der mittlere Quotient auch nach Erreichen der Sättigung bis zum 13. Tag an, um sich dann bis zum 19. Tag auf einem Niveau von 2.35 zu halten. Dieser Anstieg zwischen dem 7. und 13. Tag ist nach dem Wilcoxon Rangtest jedoch nicht signifikant. Am 21. und 22. Kurtag deutet sich wieder eine Annäherung an den Wert 2.0 an, die allerdings ab dem 23. Kurtag bis Kurende wieder abgeschwächt wird. Außerdem ist vor allem in der Vergleichsgruppe 1973, aber auch in der digitalisierten Gruppe, gegen Kurende eine erhebliche Streuungszunahme auffällig, der im folgenden Abschnitt nachgegangen werden soll.

3) Verlauf der kollektiven Streuung des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$

Die nähere Prüfung des kollektiven Streuungsverhaltens in allen 3 Patientengruppen während der Kneippkur ist in Abb. 3 anhand des Variationskoeffizienten (VC) durchgeführt. Dabei ergeben sich beachtliche Schwankungen bzw. Veränderungen. Zur Veranschaulichung der durchschnittlichen Verlaufsrückführung wurden die Regressionsgeraden eingezeichnet. Bemerkenswert ist der steile Anstieg des VC bis zum Kurende in der Vergleichsgruppe 1973, der weniger steil auch in der digitalisierten Gruppe ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu zeigt die Vergleichsgruppe 1968 mit Abnahme des VC eine gegensinnige Tendenz. Der Hauptgrund für die Streuungszunahmen liegt, wie die Untersuchung der individuellen Quotientenverläufe ergab, darin, daß in den beiden Gruppen 1973 gegen Kurende je 6 Einzelkurven nicht die ganzzahlige Koordination 2:1 bevorzugten, sondern die Abstimmung 3:1 anstrebten. Eine getrennte Untersuchung der angestrebten Zielwerte ist daher erforderlich.

4) Aufgliederung des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ nach ganzzahligen Zielwerten

Der angestrebte Zielwert wurde daran ermittelt, ob der

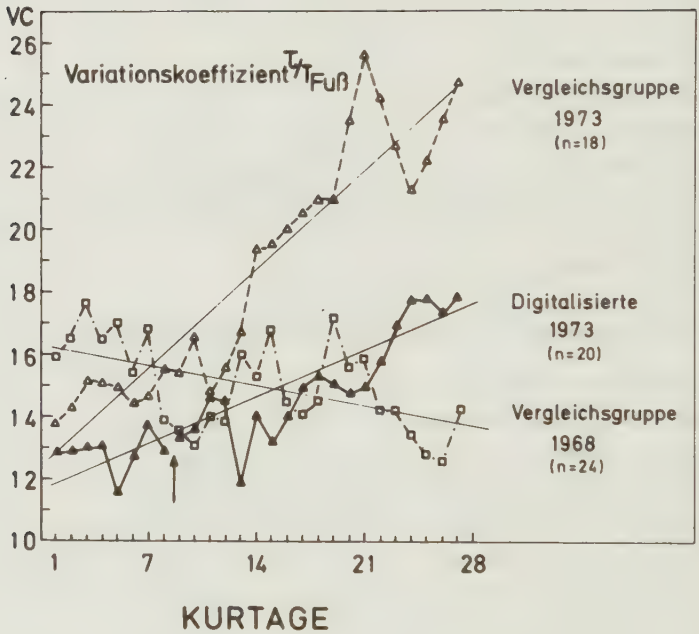


Abb. 3: Kurverlauf der Variationskoeffizienten (V_c) des Quotienten $\tau/T_{Fu\beta}$ für alle drei untersuchten Gruppen. Die gestrichelten Linien stellen die Regressionsgeraden dar.

Durchschnittswert des Quotienten an den 3 letzten Untersuchungsterminen über oder unter 2.5 lag. Dadurch ergeben sich in allen bisher verglichenen Gruppen für die Darstellungen der Abb. 4 zwei Untergruppen. Beim Vergleich der Untergruppen, die den ganzzahligen Wert 3.0 anstreben, ist auch im mittleren Verlauf der Quotientenwerte eine abweichende Tendenz der Vergleichsgruppe 1968 auffällig. Während die 1973 untersuchten Gruppen im Sinne einer besseren Koordination im Kurverlauf etwa parallel den ganzzahligen Zielwert 3.0 anstreben, wobei die digitalisierte Gruppe allerdings weiter davon entfernt bleibt, verläßt die Vergleichsgruppe 1968 im Laufe der Kur immer mehr die ganzzahlige Abstimmung 3.0. Dieser gegensinnige Verlauf der Untergruppen, die gegen Kurende im Durchschnitt über 2.5 liegen, begründet offensichtlich das Verhalten des VC der Gesamtkollektive in Abb. 3. Bei den Untergruppen, die gegen Kurende den Quotienten 2.0 bevorzugen, ist im Kurverlauf keine Gesamttendenz, sondern lediglich eine wellenförmige Verlaufsform bemerkenswert. Sie halten sich von Anfang an im Bereich von 2.0 auf, um sich gegen Kurende diesem Wert noch etwas mehr zu nähern. Am deutlichsten sind die Auslenkungen in der Vergleichsgruppe 1973 mit Maxima um den 7. und 8. Tag und am 21. und 26. Kurtag. Die digitalisierte Gruppe unterscheidet sich in ihrer Verlaufsform von den Vergleichskurven nach der Digitalisierung am 9. Kurtag, indem sie sich weiter von dem optimalen Wert 2.0 entfernt, um sich ihm nach dem 16. Kurtag wieder zielstrebig zu nähern. Die Abweichung zwischen dem 4. und 16. Kurtag war nach der Student t-Verteilung ($T = 1.5483$) auf der 10%-Basis signifikant. Um den 23. Tag wird in allen drei Teilgruppen ($\tau/T_{Fu\beta} \rightarrow 2$) mit dem Wert 2.05 eine gute Näherung an die optimale Koordination 2.0 erreicht, die allerdings wieder durch Kurschlußeffekte (JORDAN 1972) gestört erscheint.

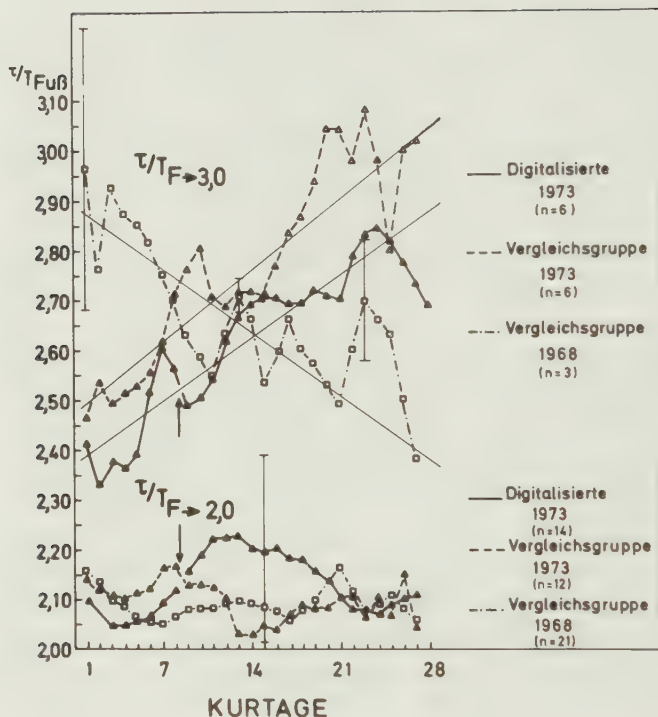


Abb. 4: Mittlerer Kurverlauf des Quotienten $\tau/T_{Fu\beta}$ in den Vergleichsgruppen 1968 und 1973 sowie in der digitalisierten Gruppe, aufgetrennt nach Zielwerten. Oben: Untergruppen, die den ganzzahligen Zielwert 3,0 anstreben. Unten: Untergruppen, die 2,0 anstreben. Die beiden Untergruppen ergaben sich durch Mittlung der letzten drei Werte des individuellen Kurverlaufs, wobei Werte über 2,5 dem Zielwert 3,0, solche unter 2,5 dem Zielwert 2,0 zugeordnet wurden. Die gestrichelten Linien entsprechen der linearen Regression. Die Klammern bezeichnen den mittleren Fehler des Mittelwertes.

5) Aufgliederung der direkt gemessenen Kreislaufgrößen nach den angestrebten ganzzahligen Zielwerten

Die Wiedergabe der Parameter, die den Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ bzw. $\tau/2 \text{ } \mathcal{J}$ bilden, im Verhältnis 2:1 zeigt in den Teilgruppen, die den Wert 2.0 bevorzugen, die enge Beziehung der drei Kurven zueinander (Abb. 5a). Besonders deutlich wird dies in der Vergleichsgruppe 1968, wo die drei Kurven während des gesamten Kurverlaufs bei kontinuierlichem leichten Anstieg eng beieinander bleiben. Beim Vergleich der Kurvenzüge von arterieller Grundschwingung und doppelten Pulswellenlaufzeit werden im Kurverlauf der doppelten Pulswellenlaufzeit eher wellenförmige Auslenkungen erkennbar, wobei allerdings nur der Abfall der $2 \times \mathcal{J}$ -Kurve in der Vergleichsgruppe 1973 nach dem 2. Untersuchungstermin signifikant ist. Im Kurvenzug der arteriellen Grundschwingung fällt dagegen vor allem in der digitalisierten Gruppe der langsame, nahezu schwankungsfreie Anstieg nach der Digitalisierung auf; während in der Darstellung der Herzperiodendauer die nach der Digitalisierung auftretende bogenförmige Auslenkung der Kurve hervortritt, die sich gegen Kurende wieder fast vollständig zurückbildet.

Bei den Teilgruppen, die sich zum Kurende dem ganzzahligen Wert 3.0 annähern, ist in Abb. 5b zur besseren Vergleichbarkeit τ im Verhältnis 3:1 zu $T_{\text{Fuß}}$ bzw. $2 \times \mathcal{J}$ an der Ordinate aufgetragen. Besonders in der Vergleichsgruppe 1973 und in der digitalisierten Gruppe fällt gegen Kurende ein konvergierendes Verhalten der Parameter τ und $T_{\text{Fuß}}$ auf, wobei jedoch in allen drei Teilgruppen die bessere ganzzahlige Abstimmung mit dem Parameter $2 \times \mathcal{J}$ erreicht wird. Besonders deutlich ist dies auch in der Vergleichsgruppe 1968 während des 3. - 6. Untersuchungstermines.

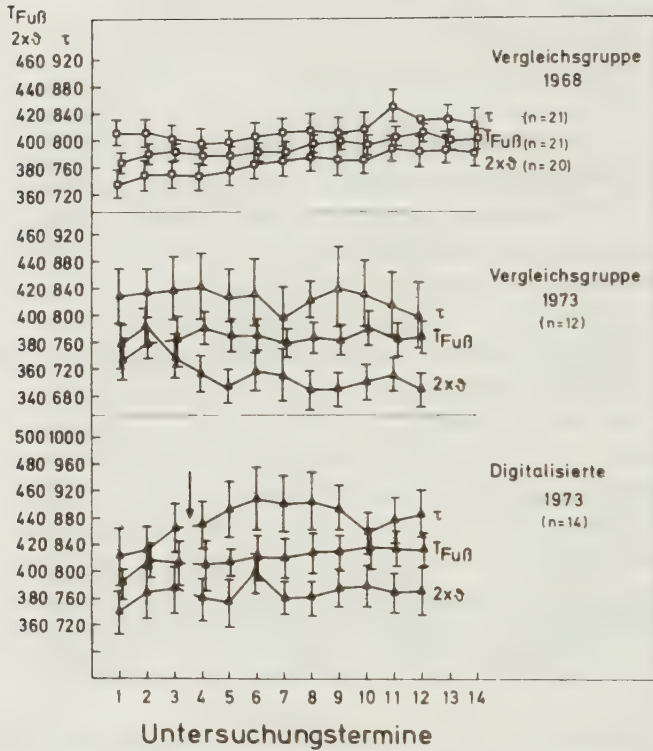


Abb.5a: Mittlerer Kurverlauf der Herzperiodendauer (τ), der arteriellen Grundschwingungsdauer ($T_{Fu\beta}$) und der doppelten Pulswellenlaufzeit ($2x\delta$) in den Untergruppen der Abb.4, die den ganzzahligen Zielwert 2,0 anstreben. Die jeweilige Untergruppenzugehörigkeit der Einzelkurven wurde durch die Lage des mittleren Wertes der letzten drei Endwerte unter 2,5 bestimmt. Die Klammern geben den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M) an. Die Ordinaten für τ und $T_{Fu\beta}$ bzw. $2x\delta$ sind im Verhältnis 2:1 aufgetragen.

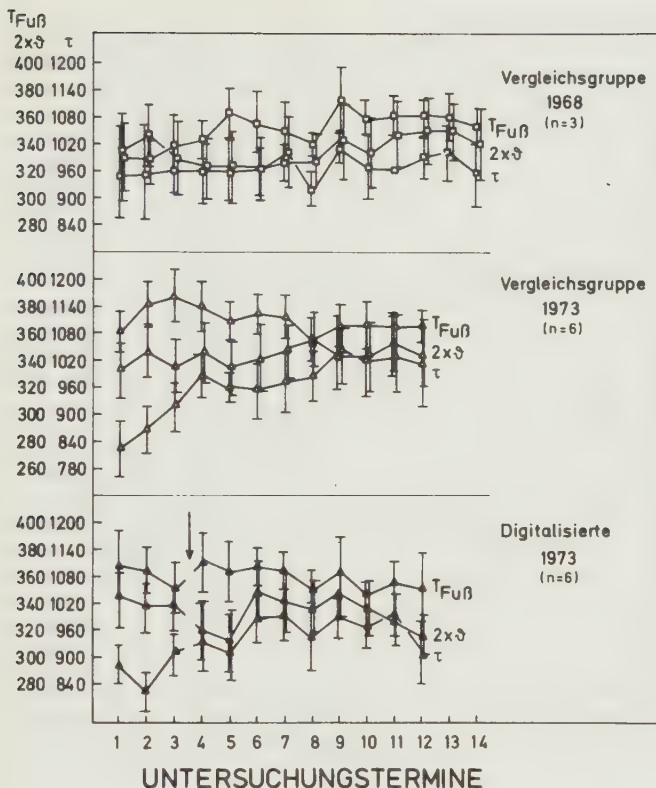


Abb. 5b: Mittlerer Kurverlauf der Herzperiodendauer (τ), der arteriellen Grundschwingungsdauer ($T_{Fu\beta}$) und der doppelten Pulswellenlaufzeit ($2x\vartheta$) in den Untergruppen der Vergleichsgruppen und der digitalisierten Gruppe, die den ganzzahligen Zielwert 3,0 anstreben. Die jeweilige Untergruppenzugehörigkeit der Einzelkurven wurde durch die Lage des mittleren Wertes der letzten drei Endwerte über 2,5 bestimmt. Die Klammern bezeichnen den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M). An der Ordinate ist τ im Verhältnis 3:1 zu $T_{Fu\beta}$ bzw. $2x\vartheta$ aufgetragen.

6) Häufigkeitsverteilung der Quotienten τ/T_{FuB} und $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$

In Abb 6a ist jeweils für die drei untersuchten Gruppen die Häufigkeitsverteilung aller gewonnenen Quotienten

τ/T_{FuB} dargestellt, in Abb 6b die aller Einzelwerte des Quotienten $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$.

Es ergibt sich vor allem in der Vergleichsgruppe 1973 und in der digitalisierten Gruppe für den Parameter τ/T_{FuB} ein hoher Gipfel bei dem ganzzahligen Verhältnis 2.0. Die Verteilung des Parameters $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$ zeigt dagegen in diesen beiden Gruppen eine Verschiebung des Häufigkeitsgipfels zu etwas höheren und ungeraden Quotienten (2.21 - 2.41). In der Vergleichsgruppe 1968 liegt der Häufigkeitsgipfel aller Einzelwerte allerdings für $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$ wieder näher bei 2.0. Außerdem fallen besonders in der Vergleichsgruppe 1973 sowohl bei der Darstellung des Quotienten τ/T_{FuB} als auch noch stärker bei der des Quotienten $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$ kleinere Häufigkeitsdichten um die Klasse 3.0 ± 0.1 und im Bereich noch höherer Quotientenwerte auf.

Diese Nebenmaxima werden dadurch hervorgerufen, daß gegen Kurende zwei Einzelkurven die ganzzahlige Abstimmung 4.0 anstrebten, was vor allem im Parameter $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$ deutlich war.

7) Häufigkeitsverlauf der ganzzahligen Quotientenwerte τ/T_{FuB}

Die Darstellung der täglich bestimmten prozentualen Häufigkeit der ganzzahligen Quotientenwerte 2.0 ± 0.1 und 3.0 ± 0.1 als Maß für die Koordination der beiden Herzkreislaufparameter in Abb. 7 zeigt einerseits im Kurverlauf erhebliche Schwankungen, zum anderen aber auch deutliche trendhafte Veränderungen. Eine vergleichende Betrachtung der digitalisierten Gruppe mit der

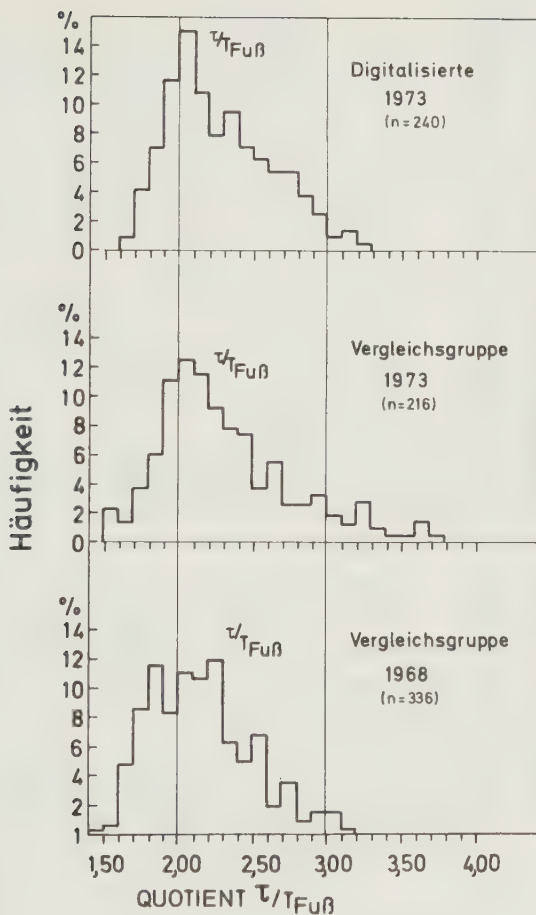


Abb.6a: Häufigkeitsverteilung der Einzelquotienten $\tau/T_{Fu\beta}$ für die digitalisierte Gruppe und die Vergleichsgruppen 1973 und 1968. Die Klassengröße beträgt 0,1.

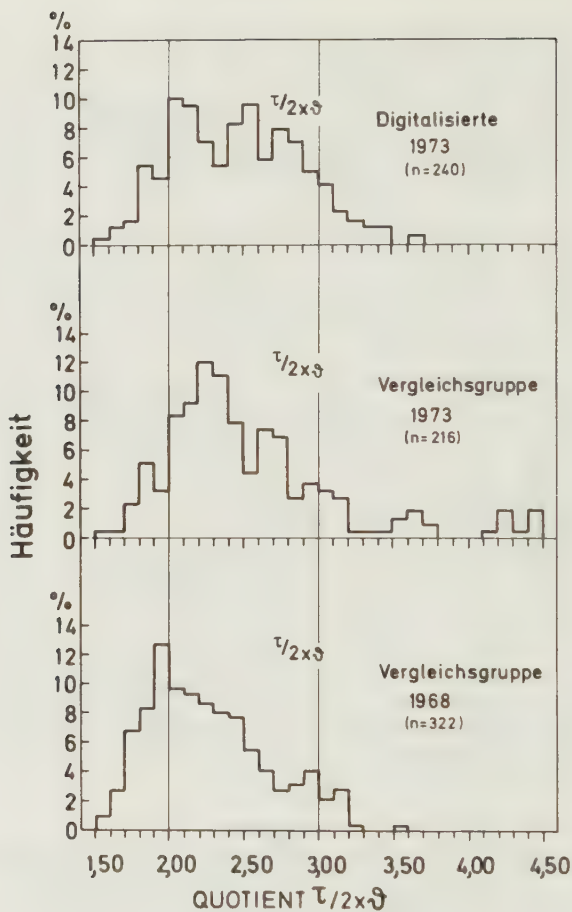


Abb.6b: Häufigkeitsverteilung der Einzelquotienten $\tau/2x\vartheta$ für die digitalisierte Gruppe und die Vergleichsgruppen 1973 und 1968. Die Klassengröße beträgt 0,1.

Vergleichsgruppe 1973 und 1968 läßt generelle Unterschiede der digitalisierten Gruppe zu den beiden Vergleichsgruppen hervortreten. Dabei ergibt sich, daß die Häufigkeit der ganzzahligen Quotientenwerte nur in der digitalisierten Gruppe im Kurverlauf zunimmt, während sie in der gleichwertigen Vergleichsgruppe 1973 stark abnimmt und in der Vergleichsgruppe 1968 schwach zurückgeht.

Zur Verdeutlichung dieser Tendenzen wurden für alle drei Gruppen die Regressionsgeraden eingetragen, und zwar nicht nur für die gesamte Kurzeit, sondern auch für die verschiedenen Abschnitte in den beiden Vergleichsgruppen. Die dazugehörigen Regressionskoeffizienten b und Korrelationskoeffizienten r sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Diese, durch die Phasen der Digitalisierung bedingte zeitliche Aufgliederung des Kurverlaufs macht deutlich, daß in der digitalisierten Gruppe während der Aufsättigungsphase die Häufigkeitszunahme der ganzzahligen Werte erst einmal steil durchbrochen wird. Vom 8. bis 11. Kurtag sinkt der Anteil der ganzzahligen Quotientenwerte um über die Hälfte von 35% auf 15%. Die Vergleichsgruppe 1973 behält in dieser Phase ihre von den ganzzahligen Klassen 2.0 ± 0.1 und 3.0 ± 0.1 abweichende Tendenz bei, während in der Vergleichsgruppe 1968 die Häufigkeit gegensinnig in der Zeit zwischen dem 9. und 11. Kurtag zunimmt. Nach Erreichen der Sättigung ist in der digitalisierten Gruppe eine Tendenzwende zu noch intensiverer Ganzzahligkeit deutlich erkennbar, so daß vom 17. Kurtag an mehr als 30% aller gefundenen täglichen $\tau/T_{Fu\beta}$ Werte in den ganzzahligen Klassen liegen. Am 18. Tag sind es sogar 50% und am 17., 22. und 23. Tag 40%. Diese erhöhte Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung in der digitalisierten Gruppe wird noch dadurch unterstrichen, daß in den beiden Vergleichsgruppen die Häufigkeit ganzzahliger Abstimmungen vom 19. Kurtag bis zum Kurende mit

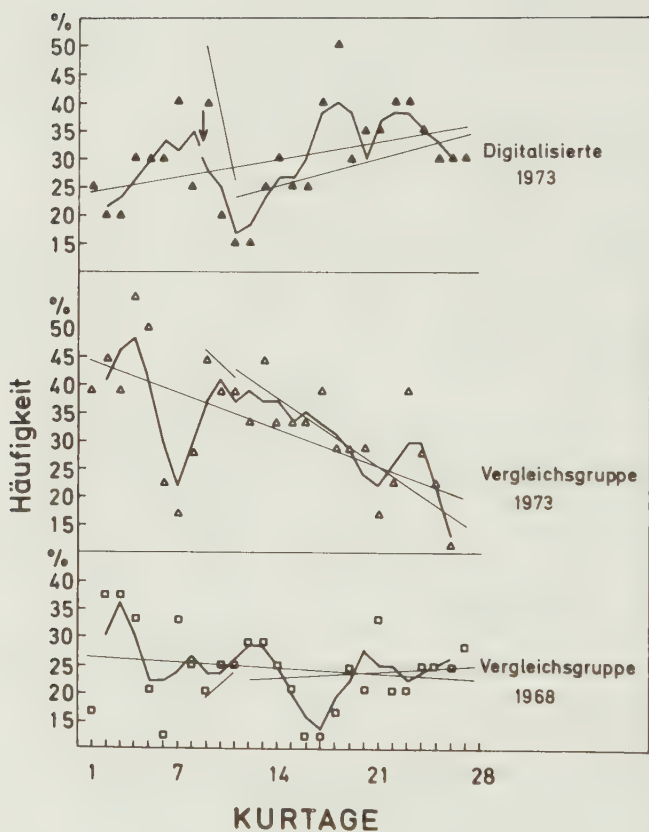


Abb. 7: Verlauf der täglichen prozentualen Häufigkeit, der in den Klassen $2,0 \pm 0,1$ und $3,0 \pm 0,1$ liegenden Quotienten $\tau/T_{Fu\beta}$. Die ausgezogenen Kurven für die digitalisierte Gruppe und die Vergleichsgruppen sind das Ergebnis einer Glättung durch einmalige übergreifende Dreiermittlung. Die gestrichelten Geraden bezeichnen die lineare Regression.

	Gesamter Kurver- lauf		z. Zt. der Auf- sättigung (9.- 11. Tag)		nach Erreichen der Aufsättigung	
	b	r	b	r	b	r
Digitali- sierte	+ 0,4304	+ 0,4050	- 12,5	-0,9449	+ 0,8824	+ 0,4988
Ver- gleichs- gruppe 1973	- 0,9359	- 0,6299	- 2,78	-0,8660	- 1,5655	- 0,7624
Ver- gleichs- gruppe 1968	- 0,1450	- 0,1630	+ 2,085	+0,8660	+ 0,1226	+ 0,1033

Tab. 4: Die Regressionskoeffizienten b und Korrelationskoeffizienten r für den prozentualen Häufigkeitsverlauf der ganzzahligen τ/T_{Auf} -Werte 2,0*0,1 und 3,0*0,1 in allen drei Patientengruppen, sowohl für die gesamte Kurzeit als auch für die Aufsättigungsphase und Sättigungsphase nach Beginn der Digitalisierung am 9. Kurtag in der digitalisierten Gruppe bzw. für die entsprechenden Zeitabschnitte in den beiden Vergleichsgruppen.

einer Ausnahme unter 30% liegt. Somit ist bei der digitalisierten Gruppe im Unterschied zu den beiden Vergleichsgruppen trotz der 3-tägigen Auslenkung zur Zeit der Auf-sättigung die Entwicklung einer gesteigerten Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung nachweisbar.

Neben der digitalisbedingten Gliederung des Kurverlaufs ist in allen drei Gruppen eine weitere zeitliche Gliederung auffällig, die besonders in der Vergleichsgruppe 1973 hervortritt. Am 7. und 21. Kurtag liegen in dieser Gruppe nur 16,6% aller erhobenen Werte in den ganzzahligen Klassen. Ebenso fällt um den 14. Kurtag ein Rückgang der ganzzahligen Quotientenwerte auf. In der Vergleichsgruppe 1968 finden sich deutliche Häufigkeitsminima der ganzzahligen Abstimmung von Herz und Kreislauf von nur 12,5% am 6. Kurtag und um den 16. Kurtag. Um den 22. Tag ist ebenfalls eine Störung der harmonischen Beziehung von

τ und $T_{\text{Fuß}}$ erkennbar. Diese annähernd 7-tägige Gliederung des Kurverlaufs tritt auch in der digitalisierten Gruppe vor Beginn der Digitalisierung mit einem spontanen Rückgang des prozentualen Anteils der ganzzahligen Klassen hervor, um den 15. und 20. Kurtag ist sie allerdings nur angedeutet, da sie durch die Phasen der Digitalisierung überlagert wird.

3. Verlauf der Abweichung von den ganzzahligen Quotientenwerten

Als Ausdruck der Streuung an den einzelnen Kurtagen ist in Abb.8 die mittlere lineare Abweichung des Quotienten

$\tau/T_{\text{Fuß}}$ von den ganzzahligen Werten 2,0 und 3,0 aufgetragen. Auch hier wird in den Vergleichsgruppen die ca. 7-tägige Periodik der aktivierenden Kneippkur in etwa gegensinnigen Auslenkungen zu den entsprechenden Kurven in Abb.7 sichtbar.

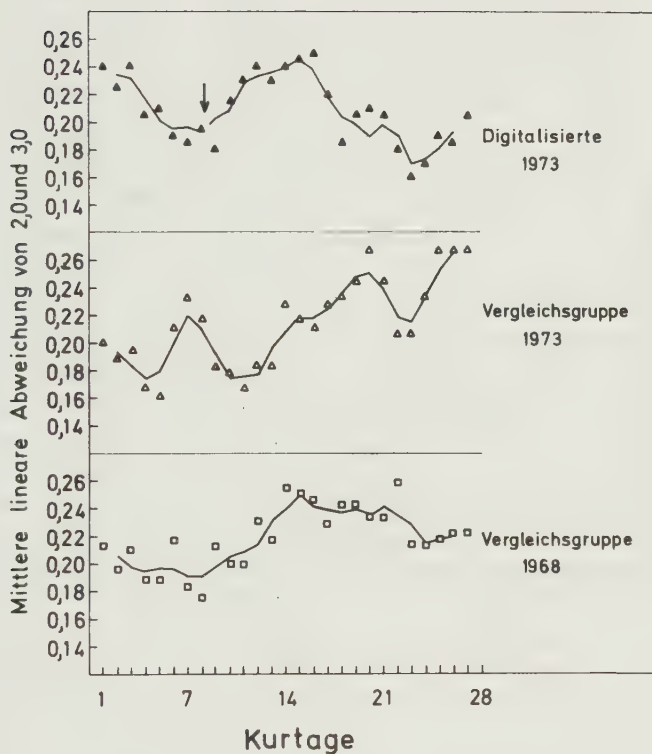


Abb. 8: Verlauf der täglichen mittleren Abweichung von den ganzzahligen Werten 2,0 und 3,0. Die ausgezogenen Kurven für die digitalisierte Gruppe und die Vergleichsgruppen sind das Ergebnis einer Glättung durch einmalige übergreifende Dreiermittlung.

In der digitalisierten Gruppe wird dieses periodische Geschehen nach der Digitalisierung zwischen dem 8. und 16. Kurtag im Gegensatz zur Vergleichsgruppe 1973 stark durchbrochen. Danach strebt der Kurvenzug der digitalisierten Gruppe in steiler Rückwendung eine straffe ganzzahlige Koordination an. Diese, einer starken Zunahme der ganzzahligen Abstimmung entsprechende, Variationsminderung von $\tau / T_{Fu\beta}$ ist zwischen dem 16. und 23. Kurtag auf der 10% Basis significant. Die Intensivierung der ökonomisch günstigen Koordination nach Digitalisierung wird außerdem noch durch eine gleichzeitige significant Verschlechterung der ganzzahligen Beziehung in den Vergleichsgruppen hervorgehoben. Um den 21. Kurtag ist allerdings in der digitalisierten Gruppe in einer schwachen Welle noch ein gewisser Einfluß der ca. 7-tägigen Kurperiodik zu erkennen. Auch die zum Kurende in allen 3 Gruppen eintretende Verschlechterung der Koordination weist auf einen gemeinsamen Einfluß des Kurgeschehens hin (sog. Kurschlußeffekt, Lit.-Übersicht Jordan 1972).

IV. Diskussion

1) Zur Messung der arteriellen Grundschwingungsdauer

Der Beginn einer wissenschaftlichen Pulslehre wurde durch die Entwicklung eines Pulsschreibers möglich, der die einzelnen Pulse fortlaufend aufzeichnen konnte. MOREY (1881) in Frankreich und van KIES (1892) und FRANK (1899, 1905) in Deutschland konnten als erste Methoden zu einer Pulslehre erarbeiten, die in ihren Grundzügen heute noch gültig ist. Die Ansätze wurden von vielen Untersuchern aufgenommen und weitergeführt (u.a. BRÖMSER u. RANKE 1930; WEZLER u. BÖGER 1939; HAMILTON u. DOW 1949; GADERMANN u. JUNGSMANN 1960; ECKERMANN 1969; HILDEBRANDT 1969; WETTERER u. DEPPE 1969).

Durch diese verschiedenen Beiträge und Diskussionen dürfte heute über die Theorie der Pulswellen Einigkeit herrschen. Man kann sie mit WETTERER (1968) so zusammenfassen: "Man hat sich hiernach vorzustellen, daß die Pulswelle an einem noch näher zu bezeichnenden Ort des arteriellen Haupttrohrs, d.h. der Aorta und ihrer Fortsetzung in den Becken- und Beinarterien, positiv reflektiert wird, daß der reflektierte Teil herzwärts zurückläuft und an der inzwischen geschlossenen Aortenklappe wiederum eine positive Reflexion erfährt, wodurch eine zweite peripherwärts laufende Welle zustande kommt, die dann ihrerseits in der Peripherie positiv reflektiert wird. Im herznahen Puls tritt der Gipfel der erstmals zurückkehrenden Welle in der frühen Diastole auf. In den peripheren Pulsen, z.B. der A. femoralis oder einer Fußarterie, liegt der Gipfel der zweiten peripherwärts laufenden Welle in einem späteren Abschnitt des diastolischen Pulsteils und stellt dort die eigentliche dikrote Schwingung dar. So müssen grundsätzlich die Vorbedingungen dafür vorhanden sein, daß eine stehende Welle zustande kommt und in dem System eine halbe Wellenlänge der stehenden Welle vorhanden ist (FRANK). Der Zeitabstand zwischen dem systolischen

Hauptgipfel und diastolischen Nebengipfel, d.h. dem Gipfel der dikroten Erhebung, entspricht der Grundschwingungsdauer und muß, wie man weiter folgern kann, gleich der doppelten Pulswellenlaufzeit zwischen Herz und dem Ort der peripheren Reflexion sein." (Weitere Ausführungen s. WETTERER u. KENNER 1968; DUPONT 1969).

Unterschiede bestehen allerdings in der Art, wie arterielle Grundschwingung und Pulswellenlaufzeit bestimmt werden. Auch WETTERER und KENNER (1968), sowie DUPONT (1969) gingen nicht näher auf Zuverlässigkeit und Unterschiede der Methoden ein, was hier nachgeholt werden soll. WEZLER (1949) schrieb allgemein zur Anwendung von wissenschaftlichen Methoden: "Keine Methode ist frei von Fehlern, weder streng genommen systematischen noch von Meßfehlern. Es kommt lediglich darauf an, daß die Fehlerbreite unter verschiedenen Anwendungsbedingungen bekannt ist und bei den Schlüssen gebührend berücksichtigt wird, die aus den Meßresultaten gezogen werden." (WEZLER 1949). Zur Bestimmung der Grundschwingung gab WEZLER (1949) den zeitlichen Abstand zwischen dem ersten und zweiten Krümmungsmaximum der Femoralispulskurve an, wobei die Bestimmung des zweiten Maximums, durch den Einfluß der Dämpfung im Arteriensystem erschwert wird, ja unmöglich werden kann. Der maximale Fehler wurde mit 10% angegeben (Nähere Beschreibung s. WEZLER 1949).

Zur Erhöhung der Ausmeßgenauigkeit konstruierten BRÖMSER u. RANKE (1930) für die Bestimmung von arterieller Grundschwingung und Pulswellenlaufzeit einen Meßtisch mit Meßlupe. Die Ablesungenauigkeit an den einzelnen Meßpunkten betrug so 0,01 cm, der mittlere Meßfehler konnte in Prozent nach der Formel:

$$\frac{\text{Meßungenauigkeit} \cdot 100}{\text{Meßstrecke} \cdot \sqrt{\text{Meßpunkte} \cdot (n-1)}} \quad \%$$

angegeben werden. Er beträgt bei einer Strecke von 4,0 cm 3,52%. (Einzelheiten der Konstruktion des Meßtisches s. BRÖMSER u. RANKE 1930).

KAPAL u. Mitarb. (1951b) war die tangentielle Schätzung der arteriellen Grundschwungung zu ungenau, da sie bei Ausmessungen von verschiedenen Untersuchern Unterschiede bis zu 10% fanden. Außerdem bleibt bei dieser Schätzung der diastolische Druckabfall, auf den die Grundschwungung aufgesetzt ist, unberücksichtigt, was zu einer Verkürzung der arteriellen Grundschwungung um 7% führt. Deshalb konstruierten KAPAL u. Mitarb. (1951b) vom Fußpunkt der folgenden Kurve die Gerade, die der Geraden des "idealen" diastolischen Druckabfalles (WETTERER u. DEPPE 1949) entspricht, und nahmen als Meßpunkt den Schnittpunkt mit dem diastolischen Gipfel der Pulskurve (genaue Konstruktionsbeschreibung s. KAPAL u. Mitarb. 1951b). Selbst bei ungenügend ausgeprägtem diastolischem Maximum konnte so die arterielle Grundschwungung noch bestimmt werden. Zusätzlich gaben KAPAL u. Mitarb. (1951b) an, daß die arterielle Grundschwungungsdauer, gemessen an der A. tibialis um durchschnittlich 1,7% kürzer ist als die an der A. femoralis gewonnene. Allerdings geht in diese Methode der Bestimmungsfehler für den Fußpunkt des systolischen Gipfels ein. Da diese Meßmarke auch zur Bestimmung der Pulswellenlaufzeit benutzt wird, ist die Bestimmung beider Größen, sowohl der arteriellen Grundschwungung als auch der Pulswellenlaufzeit, nicht mehr unabhängig voneinander.

GADERMANN u. JUNGMAHN (1960) gaben eine andere Methode zur Berücksichtigung des diastolischen Druckabfalles an. Sie verbanden den tiefsten Punkt der prä- und postdikroten Einsenkung und errichteten darauf die größtmögliche Senkrechte. Der Schnittpunkt mit der Kurve markiert dann den Gipfel der dikroten Welle. GADERMANN u. JUNGMAHN (1960) machten auf noch weitere Fehlerquellen aufmerksam, z.B. auf Fehler, die durch falsches Anlegen des Pulsfühlers entstehen. Vor allem wurden zu fester oder zu lockerer Ansatz, überlagerter Venenpuls und Muskelvibration genannt. Ein optimaler Ansatz des Meßfühlers besteht bei einem Winkel von $30-60^{\circ}$

zur Sagittalebene über der Arterie an der Stelle, die die größte Amplitude zeigt (GADERMANN u. JUNG-MANN 1964). JUNG-MANN (1953) wies auch auf den Einfluß der Registriergeschwindigkeit auf den Meßfehler hin, der sich bei schnelleren Geschwindigkeiten stark erhöht. Die Streuung um den Mittelwert der arteriellen Grundschiwingung überstieg in seinen Beobachtungen im Testjahr 1953 in keinem Monat 5%. GADERMANN u. JUNG-MANN (1964) gaben an, daß die Differenz zwischen der am Fuß gegenüber der an der Leistenbeuge gemessenen Grundschiwingungsdauer nicht immer durchschnittlich -1,7%, sondern in Abhängigkeit vom Alter bei jungen Sportlern -10% beträgt und bei älteren Menschen und Hypertonikern ganz verschwinden kann.

MILLAHN (1962) übernahm die von GADERMANN u. Mitarb. (1960) entwickelte Methode zur Bestimmung der arteriellen Grundschiwingung, und HILDEBRANDT u. Mitarb. (1971) verwendeten sowohl die Tangentenkonstruktion nach GADERMANN als auch die Schätzung der Krümmungsmaxima nach WEZLER u. BÖGER (1962 u. 1968).

Bei verschiedenen organisch gesunden Personen schwankte die in Ruhe an der Leistenbeuge gemessene arterielle Grundschiwingungsdauer nach Angaben von GADERMANN u. JUNG-MANN (1964) zwischen 320 und 480 msec. Demgemäß ergeben sich für die beiden genannten Normalwerte, gemessen nach der Methode von WEZLER (1949) oder BRÖMSER u. RANKE (1930), unter Anwendung der oben angeführten Formel von BRÖMSER u. RANKE (1930) folgende Fehlerbreiten (vorausgesetzt, daß Registriergeschwindigkeit und Kurvenschärfe annähernd gleich sind):

	<u>320 cm/sec</u>	<u>480 cm/sec</u>
Bei 1 mm Ablesefehler	4,42 %	2,95 %
Bei 2 mm Ablesefehler	8,84 %	5,9 %
für die Mittelwertbildung aus fünf Einzelkurven:		
Bei 1 mm Ablesefehler	2,21 %	1,4 %
Bei 2 mm Ablesefehler	4,43 %	2,95 %

für die Mittelwertbildung aus acht Einzelkurven, d.h. Registrierung über zwei Atemperioden, wie wir sie bevorzugten:

	<u>320 cm/sec</u>	<u>480 cm/sec</u>
Bei 1 mm Ablesefehler	1,67 %	1,11 %
Bei 2 mm Ablesefehler	3,34 %	2,22 %

Zusätzlich 7 % Fehler entstehen nach Angaben von KAPAL u. Mitarb. (1951b) durch die Nichtberücksichtigung des diastolischen Druckabfalles, auf den die arterielle Grundschwingung aufgesetzt ist.

Bei der Methode der graphischen Bestimmung der arteriellen Grundschwingung sowohl nach KAPAL u. Mitarb. (1951b) als auch nach GADERMANN u. JUNGSMANN (1960) wird zwar versucht, den diastolischen Druckabfall zu berücksichtigen, dafür wird aber die Meßungenauigkeit höher, weil die Strecke zwischen systolischem und diastolischem Fußpulsgipfel aus 4 Kurvenpunkten konstruiert werden muß.

Für die Auswertung einer Kurve ergibt sich dann folgende Fehlergröße:

	<u>320 cm/sec</u>	<u>480 cm/sec</u>
Bei 1 mm Ablesefehler	8,84 %	5,9 %
Bei 2 mm Ablesefehler	17,67 %	11,78%

für die Mittelwerte aus 5 Einzelkurven:

Bei 1 mm Ablesefehler	4,43 %	2,95%
Bei 2 mm Ablesefehler	8,84 %	5,89%

Damit schwankt die maximale Fehlerbreite nach der Methode von GADERMANN u. JUNGSMANN (1960) bzw. KAPAL u. Mitarb. (1951b) zwischen 2,95 % und 8,84 %, und bei der von uns angewendeten Methode zwischen 1,11 % und 3,34 %. Dazu kommt noch ein maximaler Fehleranteil von 7,0 % durch Nichtberücksichtigung des diastolischen Druckabfalles. Die höchste Fehlerbreite hat die Methode der graphischen Konstruktion der arteriellen Grundschwingung, wenn nur eine Kurve pro

Meßstreifen ausgewertet wird, mit 5,9 bis 17,67 %. Damit bleibt die Fehlergrenze sicher innerhalb der Schwankungsbreite der arteriellen Grundschiwingung, die 20,0 % beträgt, und bei Mittelwertbildung aus 5 Einzelkurven auch innerhalb des 10%-igen Unterschieds von Femoralis- und Fußpuls-kurve bei jungen Sportlern.

Beim Vergleich der Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß, die unter Berücksichtigung der Pulsverspätung gegenüber dem Herzen aus Carotis- und Fußpuls-kurve ausgemessen wird, herrscht Einigkeit darüber, daß die Meßpunkte jeweils auf einem innerhalb der Pulsperiode möglichst frühzeitig auftretenden Teil, nämlich dem steilen Teil des aufsteigenden Astes liegen sollen. Dies ist erforderlich, weil wegen des viskös-elastischen Aufbaus der Arterienwand die höher frequenten Anteile der Pulswelle größere Geschwindigkeit und stärkere Dämpfung erfahren als die weniger frequenten. FRANK (1899, 1905, 1926) entschied sich aus meßtechnischen Gründen für den Punkt, der auf $1/5$ der Höhe des Gesamtaus-schlages liegt. BRÖMSER u. RANKE (1930) wählten den ersten Wendepunkt der Kurve als korrespondierenden Punkt für die Ausmeßung und HAMILTON u. DOW (1939) die Fußpunkte der Kurve. Nach KAPAL u. Mitarb. (1951a) beträgt der Fehler zwischen diesen drei Methoden höchstens 2 % und für den Fall, daß man irrtümlich nicht korrespondierende Punkte ausmißt, z.B. den Punkt auf $1/5$ der Höhe des Subclavia-pulses mit dem Punkt auf $2/5$ der Höhe des Femoralispulses verbindet, erreicht der Fehler höchstens 14 %. Allerdings muß noch erwähnt werden, daß GADERMANN u. JUNGSMANN (1964) angaben, daß die Bestimmung des Fußpunktes besonders der Tibialis-puls-kurve schwierig ist, da der Puls durch falsches Anlegen des Fühlers entstellt wird. Durch Nichtberücksich-tigung der dann verzerrten Vorschwingung können Fehler bis zu 90 % entstehen.

Nach der Formel von BRÖMSER u. RANKE (1930), die wir auch

für die Fehlerbreite der arteriellen Grundschwingung angewendet haben, liegt der Fehler bei Ausmessung der Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß nur einer Kurve zwischen 7,07 % und 14,14 %, bei der Mittelwertbildung aus 5 Einzelkurven zwischen 3,54 % und 7,07 %. Insgesamt kann also festgestellt werden, daß der Fehler sowohl bei Bestimmung der arteriellen Grundschwingungsdauer als auch der doppelten Pulswellenlaufzeit bei sorgfältiger Ausmessung in derselben Größenordnung, höchstens um 10 %, liegt.

Die gute Übereinstimmung zwischen der Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß und der halben Grundschwingungsdauer, gemessen am Puls der A. dorsalis pedis bzw. A. tibialis post. am Knöchel wurde bereits von KAPAL u. Mitarb. (1951b) hervorgehoben. Nach der Formel $\bar{V} = T/2$ betrug das arithmetische Mittel von 42 Bestimmungen von T_{fem} $1,00 \pm 4\%$ und für 52 Bestimmungen für T_{tib} $0,98 \pm 3\%$. DUPONT (1969) bestätigte diese Befunde, fand allerdings beim Erfassen der A. dorsalis pedis bzw. A. tibialis post. im Mittel eine um 5 % längere doppelte Pulswellenlaufzeit als die Grundschwingungsdauer. Diese enge Beziehung bzw. Übereinstimmung von $2 \times \bar{V}$ und $T_{\text{Fuß}}$ wird auch aus Abb. 9 ersichtlich, wo der Verlauf der Korrelation für die Beziehung beider Meßgrößen an allen Meßterminen in den drei Patientengruppen dargestellt ist. Mit wenigen Ausnahmen liegen die Korrelationen im Bereich hoher und sehr hoher Signifikanz. Für das niedrige Niveau der Vergleichsgruppe 1973 und besonders den Abfall der Koeffizienten in der letzten Kurwoche haben wir keine Erklärung. Es sei aber besonders darauf hingewiesen, daß die von uns erhobenen Befunde der Digitaliswirkung sich gerade gegenüber der Vergleichsgruppe 1968 abheben, in der die Korrelation zwischen den mit beiden Methoden bestimmten Grundschwingungsdauerwerten permanent besonders hoch ist, während die Unterschiede gegenüber der mit offenbar größeren Meßunsicherheiten behafteten Vergleichsgruppe geringer ausfiel.

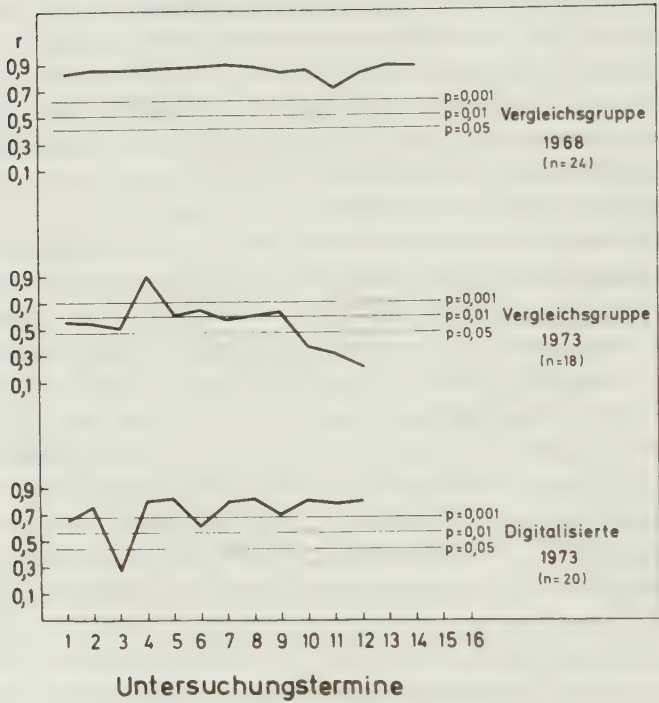


Abb. 9: Kurverlauf des korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen den individuellen Werten von $T_{Fu\beta}$ und $2 \times \dot{V}$ in den drei Patientengruppen an den einzelnen Untersuchungsterminen. Die waagerechten Linien zeigen die 5%, 1% und 0,1% Signifikanzschranken.

Für die nähere Untersuchung der Koordination zwischen Herzrhythmus und arterieller Grundschiwingung haben wir hauptsächlich die direkt gemessene Grundschiwingungsdauer $T_{\text{Fuß}}$ berücksichtigt. Diese Entscheidung wurde in erster Linie aufgrund der Häufigkeitsverteilung des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ getroffen (vgl. Abb. 6a und b). Diese zeigte nämlich für

$\tau/T_{\text{Fuß}}$ in allen drei Patientengruppen ein klar ausgeprägtes Häufigkeitsmaximum beim ganzzahligen Quotienten 2,0, während die entsprechenden Verteilungen des Quotienten $\tau/2 \times J$ eine systematische Abweichung des Häufigkeitsgipfels von diesem gut belegten ganzzahligen Normverhältnis (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1969) zeigt.

Die Ursache dafür sehen wir vornehmlich in der schon zitierten Schwierigkeit, den Beginn der Fußpulskurve festzulegen, zumal sich der Fehler bei der Verdopplung der Pulswellenlaufzeit zur Erhebung der indirekten Grundschiwingungsdauer gleichfalls verdoppelt. Außerdem haben JUNGSMANN u. Mitarb. (1973) aufgrund ihrer Erfahrung darauf hingewiesen, daß die Übereinstimmung zwischen arterieller Grundschiwingung und doppelter Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß durch pathologische Prozesse gestört werden kann, so daß besonders bei älteren Patienten durchgängig keine hinreichende Sicherheit für die indirekte Bestimmung der Grundschiwingungsdauer gegeben ist.

2) Diskussion zu den Ergebnissen

a. Wirkungsweise der Herzglykoside

aa. Direkte Wirkungen auf das Herz

Seit WITHERING 1785 zum ersten Mal die Wirkung von Digitalis beschrieb, ist mit immer verfeinerten Methoden versucht worden, die Wirkungsweise der Digitalis aufzudecken. Eindeutig erwiesen sind sowohl durch klinische Erfahrung als auch durch experimentelle Untersuchung die positiv inotropen, negativ chronotropen und die toxischen Wirkungen. Tab. 5 faßt die wichtigsten therapeutischen Eigenschaften der herzwirksamen Glykoside zusammen.

Einigkeit herrscht darüber, daß die Erhöhung der Kontraktionskraft des Herzmuskels eine spezifische Herzwirkung von Digitalis ist. Dies wurde am isolierten Herzmuskel (CATTELL u. GOLD 1938 u.a.), am isolierten Herzen (SARNOFF et al. 1963 u.a.) und auch in vivo (BLUMBERGER 1968 u.a.) festgestellt. Man versucht, diese mechanische Steigerung von Geschwindigkeit und Kraft der Kontraktion biochemisch durch Erhöhung und Verbesserung der Ausnutzung von energiereichem Phosphat zu erklären. Durch eine Hemmung der Transport-ATP-ase für K^+ und Na^+ an der Zellmembran und eine hierdurch bedingte Abnahme des intrazellulären K^+/Na^+ -Quotienten kommt indirekt eine Zunahme der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration zustande. Diese aktiviert dann wie ein Zündfunke die ATP-ase der Myofibrillen, was wiederum deren Kontraktion ermöglicht (Lit.-Übersicht s. LEE and KLAUS 1971).

Die Abb.10 faßt noch einmal diesen biochemischen Wirkungsmechanismus der Herzglykoside an den Herzfasern zusammen. Die frequenzsenkende Glykosidwirkung besteht nach ROTHLIN u. BIRCHER (1954) aus zwei Komponenten, der indirekt vagalen und der direkt kardialen. Nur die vagale kann durch Atropin aufgehoben werden. Man kann sie sich als Sensibilisierung des Sinusknotens für Vagusreize vorstellen (SPRAUL 1920; GREMELS 1940).

- 1.) Direkter Angriff an Herzmuskelfasern mit Beschleunigung der Kontraktion, höherer Kontraktionsamplitude, höherem Schlagvolumen und Senkung des enddiastolischen Druckes.
- 2.) Herzarbeit mit erhöhtem Nutzeffekt.
- 3.) Verminderung der Herzfrequenz, die während der Herzinsuffizienz infolge der Stauung des Blutes vor dem Herzen reflektorisch erhöht war.
- 4.) Weitere reflektorische Verminderung der Herzfrequenz unter Karotisinus und Vagus.
- 5.) Ausscheidung von retiniertem Wasser.
- 6.) Förderung heterotoper Reizbildung - vor allem Extrasystolie.
- 7.) Im EKG Senkung von ST, Verkürzung von QT und Verlängerung von PQ.
- 8.) Erweiterung der koronargefäße nur entsprechend der gesteigerten Herzleistung - keine spezifische Vasodilatation.

Tab. 5: Pharmakologische Wirkungen der Herzglykoside
(nach KUSCHINSKY 1974)

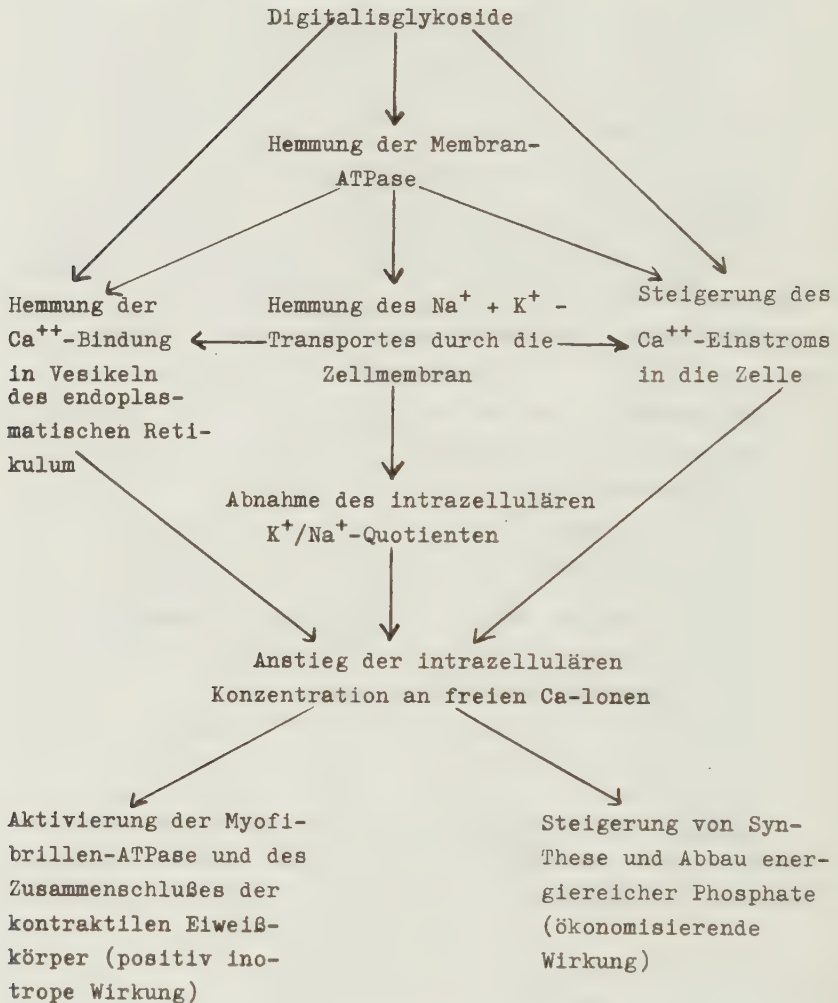


Abb. 10 nach Greef 1968: Zum Wirkungsmechanismus der Digitalisglykoside

Die Nebenwirkungen der Herzglykoside lassen sich in drei Gruppen zusammenfassen (vgl. KUSCHINSKY 1973):

- 1.) Kardiale: Extrasystolie, paroxysmale Tachykardie, Aktivierung sekundärer und tertiärer Reizbildungszentren, AV-Überleitungsstörungen.
- 2.) Neurotoxische Erscheinungen: Erbrechen durch Erregung der Area postrema, Unruhe, Schlafstörungen, depressive Stimmungslage, Schwindel, Sehstörungen u.a..
- 3.) Lokale Reizwirkungen an den Schleimhäuten des Magen-Darmkanals.

bb. Verteilung der Herzglykoside im Organismus

Die Zusammenstellung aller pharmakologischen Wirkungen von Herzglykosiden zeigt, daß die Digitalisierung einen mannigfaltigen Einfluß auf das Herz, das vegetative Nervensystem, das ZNS und die Schleimhaut des Magen-Darmkanals hat.

Eine Interpretation dieser Glykosidwirkungen ist nur unter Berücksichtigung des Glykosidstoffwechsels im Organismus möglich. Bei oraler Applikation - wie auch wir sie durchführten - erfolgt wegen der langsamen Resorption sofort eine gleichmäßige Verteilung der Glykoside über den gesamten Extrazellulärraum und in allen Geweben, im Gegensatz zur i.v. Applikation, wo wegen der starken Durchblutung des Herzens primär ein großer Anteil an den Herzmuskel gelangt und erst sekundär eine gleichmäßige Verteilung über den gesamten Körper erfolgt (GREEF 1973). Auffällig sind in Herz, Lunge und Niere die etwa gleichen Glykosidkonzentrationen, sowie die relativ sehr hohe Anreicherung in der Nebenniere (vgl. Tab. 6).

Im Gehirn ist sogar noch nach 24 Stunden eine geringe Menge von Digitoxin nachweisbar. Van ZWIETEN (1973) konnte mit radioaktiv markierten Herzglykosiden im Hund eine erheblich stärkere Anreicherung der Herzglykoside in den Ausscheidungsorganen feststellen als im Myokard, woraus er folgerte:

"Das Myokard bindet relativ etwas mehr Herzglykosid als die Skelettmuskulatur, für eine spezielle Affinität zwischen dem Herzmuskelgewebe und den Glykosiden gibt es jedoch bisher keinen Anhalt." Neuere Untersuchungen von ERDMANN u. SCHONER (1974) ergaben, daß die Rezeptoren ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$ aktivierende ATPase) aller Organe einer Tierspezies die gleiche Affinität für ein Herzglykosid haben. So ist potentiell in allen Geweben eine herzoglykosidische Wirkung möglich.

Gewebe	0 Std.	3 Std.	12 Std.
Nebenniere	11,8	14,7	23,8
Leber	3,9	3,7	4,4
Niere	2,3	1,5	1,8
Herz	1,6	1,5	2,1
Ovar	1,5	1,4	3,0
Lunge	1,4	1,4	1,8
Dünndarm (mit Inhalt)	1,0	2,3	5,9
Milz	1,0	0,8	1,1
Magen (mit Inhalt)	0,8	0,8	0,8
Haut	0,6	0,4	0,5
Dickdarm (mit Inhalt)	0,4	1,1	1,9
Muskulatur	0,4	0,7	0,6
Fett	0,4	0,8	0,4
Gehirn	0,1	0,3	0,4

Tab. 6: Aus LENDLE (1961): Die Gewebeskonzentrationen des Digitoxins in Bezug auf die Höhe des Blutspiegels =1 zu verschiedenen Zeiten nach intravenöser Injektion.

cc. Die Wirkung der Herzglykoside auf die Herz- und Kreislaufregulation

Die Veränderungen, die eine Digitalisierung kurzfristig am Herzen hervorruft, sind häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen. Es gibt aber kaum wissenschaftliche Arbeiten und Verlaufskontrollen über langfristige Auswirkungen einer Digitalisierung auf Herz und Kreislauf unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehungen. Die therapeutisch verabreichten Herzglykoside greifen immer in ein auf vielfältige Weise aufeinander abgestimmtes Gesamtsystem ein. MOE u. FARAH (1971) kommen deshalb auch zu der Feststellung: "The main effects of cardiac glycosides are manifested on the cardiovascular system. An analysis of the action of digitalis is complicated by the multiple functions involved in circulatory control in health and disease". Wie komplex die Regulation des Herz-Kreislaufsystems ist, versuchten GUYTON et al. (1972a) an einem Computeranalogmodell des Kreislaufs zu zeigen, das 354 den Kreislauf bestimmende Regelgrößen bzw. Kontrollsysteme enthielt. Sie konnten damit die hohe regulatorische Kapazität von Herz und Kreislauf herausstellen. Wenn z.B. ein einziges dieser Kreislaufkontrollsysteme mehr als + 50 % Fehlinformation liefert, ändert sich das Gesamtsystem infolge der gegenregulatorischen Maßnahmen nicht. Selbst wenn die Nierenfunktion auf ein Viertel ihrer normalen Leistung reduziert wird, ändert sich das Blutvolumen nur um 1 % und der Blutdruck steigt nur um 7 mm/Hg.

Die oberste Zielsetzung bei der Regulation des Herz-Kreislaufsystems ist unter allen Umständen die ausreichende Blutversorgung der peripheren Gewebe. Sie wird im wesentlichen bestimmt durch das Herzzeitvolumen, den arteriellen Druck, den Zustand des Gefäßsystems und die venöse Kapazität; als Hilfsmechanismen dienen nervöse und humorale Regelkreise. Das Herzzeitvolumen wird dabei unter normalen Bedingungen

durch Beeinflussung des venösen Rückflusses entsprechend dem Versorgungsbedarf der einzelnen peripheren Gewebe geregelt (GUYTON et al. 1972b). Dem arteriellen System - vor allem seinem Eingangswiderstand - fällt die optimierende Rolle zu, die Blutzirkulation zu erhöhen und gleichzeitig die Herzarbeit gering zu halten (ATTINGER u. ATTINGER 1973), d.h. unter allen Umständen die Lösung zu finden, die den Energieaufwand für die Blutzirkulation klein hält (vgl. ROSEN 1967). Die Aufgabe der nervösen und humoralen Regelkreise ist es, durch modifizierende und ausgleichende Einflüsse die Stabilität des Gesamtsystems aufrecht zu erhalten. Der meßbare Zustand jedes dieser kreislaufwirksamen Parameter ist abhängig von der Balance zwischen den verschiedenen Mechanismen, die an der Regulation teilhaben. Ein wie auch immer gearteter Störreiz unterbricht zwar die normalen Beziehungen, durch die enorme Fähigkeit zu verschiedenen Reaktionsweisen ist es aber dem Herz-Kreislaufsystem durch viele Interaktionen möglich, einen neuen Balancezustand herzustellen (HERD 1970, vgl. auch KORNER 1965, CHALMERS 1967, SAGAWA 1969 u.a.).

Die Hierarchie der verschiedenen beteiligten Regelmechanismen ist dabei mehr dynamisch als statisch. KENNER (1974) stellte fest, daß Hämodynamik und Regulation eine untrennbare Einheit sind und kam durch die Ähnlichkeit der Ortskurven des ganzen Arteriensystems zu der Hypothese, "daß die Grundmechanismen der Regulation, die auf jeden Fall sich aus den Eigenschaften der glatten Muskulatur und dem Verhalten der Mikrozirkulation zusammensetzen, durch den Einfluß nervöser Reflexe, wie sie im Gesamtsystem zum Ausdruck kommen, mit benützt werden. Mit anderen Worten, es sieht so aus, als wäre der Grundmechanismus der gesamten Kreislaufregulation bereits in der einzelnen Faser der glatten Gefäßmuskulatur angelegt". (KENNER 1974)

MASON et al. (1969) konnten nun auch zeigen, daß die Digitalisierung den Balancezustand des Herz-Kreislaufsystems

stört, und dieser erst durch regulatorische Maßnahmen wiederhergestellt werden muß. Dabei ist die Auswirkung der Digitalisverabreichung entscheidend abhängig von der Ausgangslage des Gesamtsystems.

Beim gesunden Herzen haben die Herzglykoside kaum eine Wirkung auf das Herzzeitvolumen, den Druck im rechten Vorhof und den venösen Druck. Frühere Untersucher meinten deshalb, Digitalis hätte am gesunden Herzen keinen positiv inotropen Effekt (HARVEY et al. 1949; WILLIAMS et al. 1958; u.a.). Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, daß der positiv inotrope Effekt von Digitalis beim gesunden und insuffizienten Herzen gleichermaßen eintritt, daß aber die Auswirkungen auf den Kreislauf verschieden sind. Die Erhöhung der Schlagkraft des gesunden Herzens wird durch erhöhte Vasokonstriktion im arteriellen und venösen System aufgehoben (KASSEBAUM u. GRISWALD 1970), so daß das Herzzeitvolumen gleichbleibt oder sich sogar etwas verringert. Diese periphere vasokonstriktorische Wirkung von Digitalis konnte nicht durch die antiadrenergisch wirkende Substanz Guane-thidin aufgehoben werden (MASON u. BRAUNWALD 1964). Damit ist die Vasokonstriktion eine direkt extrakardiale Wirkung der Digitalis. Dagegen ist beim insuffizienten Herzen unter dem Einfluß des sympathischen Nervensystems das arteriovenöse Bett schon vasokonstriktorisches verengt, um die Blutzirkulation bei verminderter Schlagkraft des Herzens noch aufrecht zu erhalten. Durch die Gabe von Herzglykosiden wird nun die Schlagkraft des insuffizienten und blutüberfüllten Herzens derart erhöht, daß durch die vergrößerte Auswurfleistung das arteriovenöse Bett reflektorisch weitgestellt wird. Damit fällt der arterielle Druck, und, obwohl auch der venöse Druck sinkt, wird der venöse Rückstrom zum Herzen durch das größere Schlagvolumen gesteigert. Die Herzfrequenz wird durch den Einfluß des sympathischen Nervensystems noch auffälliger als am gesunden Herzen erniedrigt (MASON et al. 1969).

Beim kompensierten Herzfehler halten sich im peripheren Gefäßsystem die direkt vasokonstriktorische und indirekt reflektorisch-vasodilatorische Wirkung der Herzglykoside die Waage. Damit ändert sich der Gefäßtonus kaum, d.h. auch das Herzzeitvolumen bleibt nahezu unbeeinflusst; aber das Gesamtsystem kann unter vermindertem sympathischen Tonus arbeiten und die zur Aufrechterhaltung der Strömung notwendige Leistung gering halten. Durch diese unterschiedlichen Auswirkungen der Digitalisierung am gesunden, kompensierten und insuffizienten Herzen kann der Einfluß der Herzglykoside auf die Bedarfsregulation von Herz und Kreislauf als geklärt betrachtet werden. Abhängig von der Ausgangslage verhilft die Digitalisierung dem Gesamtsystem durch direkten Angriff an verschiedenen Stellen und durch modellierenden Einfluß von übergeordneten Kontroll- und Hilfsmechanismen zu einer möglichst optimalen ökonomischen Einstellung.

b. Die rhythmische Funktionsordnung von Herz und Kreislauf
und ihre Beeinflussung durch β - Acetyl digoxyn

aa. Die Bedeutung der ganzzahligen Abstimmung von Herz-
frequenz und arterieller Grundschwingung für die Öko-
nomie des Kreislaufs

Wie unsere Befunde zeigen, greifen die Herzglykoside noch in einen anderen Regulationsmechanismus ein, nämlich den der rhythmischen Funktionsordnung. Eine wesentliche Voraussetzung für die Ökonomie des Herz-Kreislaufsystems ist nämlich, "daß alle Vorgänge rhythmisch stattfinden" (KENNER 1974).

HILDEBRANDT (1967) konnte z.B. für die Blutdruckregulation zeigen, daß diese Rhythmen nicht nur beziehungslos nebeneinander bestehen und allein von der Bedarfsregulation der verschiedenen Versorgungsanteile des Kreislaufs bestimmt werden, sondern daß diese vielmehr wechselseitig aufeinander bezogen und abgestimmt sind. Das Spektrum der Kreislafrhythmen reicht von der arteriellen Grundschwingung und dem Herzrhythmus über den 10-Sekundenrhythmus des Blutdrucks (GOLENHOFEN u. HILDEBRANDT 1958) und den 1-Minutenrhythmus der peripheren Durchblutung (GOLENHOFEN u. HILDEBRANDT 1957) bis zu den langwelligen Rhythmen des biologischen Tages (ASCHHOFF 1966). "Die Ordnung der rhythmischen Funktionen des Organismus nach der Periodendauer bedeutet zugleich eine hierarchische Stufenfolge von der Funktion isolierter Strukturen und Gewebe über einzelne Organe zu ganzen Systemen und schließlich der Lebensordnung des Gesamtorganismus" (HILDEBRANDT 1962b).

Die Abstimmung zwischen Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung ist somit nur ein Ausschnitt aus einer den ganzen Organismus betreffenden Zeitstruktur. Sie ist aber methodisch leicht zugänglich und berücksichtigt zwei wesentliche Komponenten des Herz-Kreislaufsystems.

GADERMANN u. Mitarb. (1961) beobachteten, daß die Ruhepulsfrequenz bei gesunden leistungsfähigen Personen mit großer Regelmäßigkeit in einem harmonischen Verhältnis von 1:2 zur Frequenz der arteriellen Grundschiwingung steht, bei Hochleistungssportlern wird sogar die ganzzahlige Abstimmung 1:3 bevorzugt. Diese Ergebnisse konnte MILLAHN (1962) an trainierten Jugendlichen im Alter von 13 und 14 Jahren bestätigen. Die funktionelle Bedeutung der koordinativen Abstimmung von Herzfrequenz und arterieller Grundschiwingung wird dadurch unterstrichen, daß bei Patienten mit Kreislaufregulationsstörungen die Bevorzugung ganzzahliger Frequenzverhältnisse größtenteils aufgehoben ist, wohingegen sie bei kompensierten Herzfehlern noch gut verwirklicht wird (GADERMANN u. Mitarb. 1961). Nach Untersuchungen von GRIEGER (1966) geht auch bei Hypertonikern in Abhängigkeit vom Schweregrad die ganzzahlige Koordination verloren, was auch von HILDEBRANDT u. DUPONT (1969) bei jugendlichen Hochdruckpatienten bestätigt werden konnte. JUNGMANN u. Mitarb. (1973) wiesen in einer neueren Arbeit nach, daß bei Kranken mit Arteriosklerose die präzisen zeitlichen Abstimmungen zwischen Herzaktion und Arterienfunktion ganz verloren gehen können und nicht mehr statistisch zu sichern sind. Diese Untersuchungsergebnisse führten zu der einheitlichen Annahme, daß es der Kreislaufökonomie dienlich ist, wenn Herzrhythmus und Schwingungsverhältnisse im arteriellen System so aufeinander abgestimmt sind, daß der rhythmische Blutauswurf aus dem Herzen immer phasengerecht mit der arteriellen Druckschwankung erfolgt (HILDEBRANDT 1967).

JUNGMANN u. Mitarb. (1971) stellten an jungen, gesunden Personen sogar fest, daß sich auch unter körperlicher Belastung bei 30 Watt das ganzzahlige Verhältnis von $\tau/T_{\text{Fuß}}$ einstellt. NITSCHKE (1976) konnte hingegen bei noch höherer Belastung dieses Ergebnis nicht bestätigen und kam zu dem Schluß, daß während Arbeit diese Koordination aufgegeben und das ganzzahlige Verhältnis von τ und $T_{\text{Fuß}}$ nur als Durchgangsstadium zu noch höheren Quotientenwerten durchlaufen wird.

ECKERMANN (1969) konnte auch an einem elektrischen Analogmodell zeigen, daß die Ökonomie des Gesamtsystems durch ein ganzzahliges Verhältnis von Eigenfrequenz des arteriellen Systems (Frequenz der Grundschiwingung) und Herzfrequenz gesteigert werden kann. Wenn vom Generator die Energie phasengerecht geliefert wurde, konnte mehr Volumen in das System abgegeben werden. "Bei Funktionsfähigkeit des Abstimmungsmechanismus kann die gleiche Blutmenge vom Herzen mit deutlich verminderter Leistung befördert werden, so daß von der bereitstehenden chemischen Energie für den Betrieb des Generators merklich eingespart werden kann" (ECKERMANN 1969). Dieser Einsparungseffekt kann am Modell bis zu 30 Prozent betragen.

Eine Abstimmung zwischen Herztätigkeit und Eigenfrequenz des Gefäßsystems mit dem Ziel, einen maximalen Volumenauswurf zu garantieren, wurde schon von BRÖMSER vermutet (BRÖMSER u. RANKE 1930). Indirekt kamen auch BOSTROEM u. Mitarb. (1967) zu diesem Ergebnis, als sie im Tierexperiment fanden, daß sich ein nicht streng phasengerechter Einsatz extrakorporaler Pumpenarbeit negativ auf die Herzleistung auswirkt. MILLAHN (Zit. nach ECKERMANN u. Mitarb. 1968) konnte zeigen, daß bei Versuchspersonen mit ganzzahligem Quotienten von arterieller Grundschiwingung und Pulsfrequenz tatsächlich größere Mittelwerte des Schlagvolumens bestehen als bei Personen mit nicht ganzzahligem Verhältnis (vgl. dagegen DUPONT 1969).

Die Einsparung an Herzleistung liegt nach WETTEHER und KENNER (1968) darin, daß bei ganzzahliger Abstimmung von Herzfrequenz und arterieller Grundschiwingung der Grundschiwingungsgipfel erst nach Klappenschluß auftritt, so daß der systolische Mitteldruck etwas niedriger ist, als wenn der Grundschiwingungsgipfel noch in die Systole fällt. So schlägt auch bei Arteriosklerotikern die reflektierte Pulswelle in die noch offenen Aortenklappen, was nicht nur zu einer Störung der Ökonomie führt, sondern auch zu einer Minderdurchblutung

der Koronararterien und zu entsprechenden Stenokardien (JUNG MANN u. Mitarb. 1972).

bb. Abgrenzung von Digitaliswirkung und Kureffekt

Betrachtet man die nur der aktivierenden Kurbehandlung ausgesetzten Vergleichsgruppen, so zeigt sich, daß die Strenge der Abstimmung zwischen τ und $T_{Fu\beta}$ im Kurverlauf starken Veränderungen bzw. Schwankungen unterliegt (vgl. Abb 8). Die Digitaliswirkung auf diese Koordination kann daher nur in Abgrenzung zu solchen Kureffekten dargestellt werden, wobei auch mögliche Wechselwirkungen zwischen Digitalis- und Kureffekten berücksichtigt werden müssen.

Die Eigenwirkung der aktivierenden Kneipp-Kurbehandlung auf verschiedene Kreislaufparameter ist am selben Kurort von BAIER (1972) sowie HERRMANN und LEHMANN (1975) in Ruhe und bei ergometrischer Belastung untersucht worden. Dabei wurden insgesamt Veränderungen im Sinne "einer Umstimmung der Kreislauffunktionen mit zunehmend ökonomisch-trophotroper Einstellung als Ausdruck einer gesteigerten Selbstregulierung und Selbstordnung des Organismus" (HERRMANN 1973) festgestellt, die sich auch in einer statistisch gesicherten Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Physical working capacity 130) äußerten (BAIER 1972). Diese Wirkungen der aktivierenden Kneippkurbehandlung stimmen im wesentlichen mit denen überein, die während CO_2 -Bädern, Klimakuren und nach körperlichem Training beobachtet wurden (HILDEBRANDT u. STEINKE 1962; u.a.).

Beobachtungen über den Kureinfluß auf die Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung liegen aber bisher nur für CO_2 -Bädern und Hochgebirgsklimakuren vor (HILDEBRANDT u. Mitarb. 1959; vgl. auch STEINKE 1962). Hier wurde im Gegensatz zu unseren jetzigen Erfahrungen mit der aktivierenden Kneippkur eine Verbesserung dieser Koordination

mit Abnahme der mittleren linearen Abweichung von den ganzzahligen Zielwerten 2 und 3 festgestellt. Während somit die beobachtete Gesamtrichtung der Kurwirkung auf die $\tau/T_{\text{Fuß}}$ -Koordination unterschiedlich war, stimmen die Befunde doch darin überein, daß die Kurverläufe eine ausgeprägte periodische Gliederung aufwiesen. Diese sind Ausdruck von periodischen vegetativen Gesamtumschaltungen, die durch die Kurbehandlung angestoßen werden und das Verlaufsbild sämtlicher Meßgrößen bei allen Kurformen kennzeichnen (Lit.-Übersicht s. HILDEBRANDT 1962, 1969; BALER u. Mitarb. 1974; HILDEBRANDT u. FRANK 1974). Die bevorzugten Periodendauern dieses Kurprozesses liegen im Bereich von 7 Tagen (Circaseptanperiodik), sie sind aber ebenso wie die Dämpfung der Amplituden im Kurverlauf von der individuellen vegetativen Ausgangslage abhängig. Die ergotropen Auslenkungen werden bevorzugt um den 7., 14. und 21. Kurtag gefunden. Bei ergotroper Ausgangslage ergibt sich ein frühreaktives Verlaufsmuster, bei dem die Amplituden der reaktiven Schwankungen schon in der ersten Kurhälfte ein Maximum erreichen und danach schnell gedämpft werden. Bei trophotroper Ausgangslage schwingt sich die Periodik erst im späteren Verlauf zu maximalen Amplituden auf, sodaß die größten ergotropen Auslenkungen erst im Bereich des 20. Kurtages zustandekommen. (Lit.-Übersichten s. ENGEL u. Mitarb. 1963; HILDEBRANDT 1969, 1975.) Diese Verhältnisse sind auch für die aktivierende Kurbehandlung nachgewiesen worden (HILDEBRANDT u. FRANK 1974; BALER u. Mitarb. 1974).

Schwankungen der Koordination rhythmischer Funktionen sind den vegetativen Gesamtumschaltungen im Kurverlauf so zugeordnet, daß ergotrope Phasen jeweils mit einem Absinken des koordinationsgrades bzw. entsprechenden Streuungszunahmen einhergehen, während die trophotropen Phasen die Koordination wie alle Normalisierungsvorgänge steigern (HILDEBRANDT u. Mitarb. 1959). Diese Zuordnung ist sowohl für die Abstimmung

von Herzrhythmus und arterieller Grundschiwingung als auch für die Frequenzkoordination von Herz- und Atemrhythmus belegt.

Im Hinblick auf diese Erfahrungen erweisen sich die in unseren Vergleichsgruppen übereinstimmend gefundenen Schwankungen des Koordinationsgrades zwischen τ und $T_{\text{Fuß}}$ (vgl. Abb. 7 und 8) eindeutig als Ausdruck einer reaktiven Periodik von vegetativen Gesamtumschaltungen. Sie lassen einerseits mit ihren mehr oder weniger stark ausgeprägten Gipfeln eine Circaseptanperiodik erkennen, zum anderen erweist sich die insgesamt abnehmende Tendenz des Koordinationsgrades (ansteigende Tendenz der mittleren linearen Abweichungen von der Ganzzahligkeit, vgl. Abb. 8) als Folge einer spätreaktiven sich aufschwingenden Verlaufsform, bei der die maximalen ergotropen Auslenkungen erst in der zweiten Kurzhälfte auftreten (vgl. dazu BAIER u. Mitarb. 1974). Der mittlere Verlauf des Koordinationsgrades bei der digitalisierten Gruppe fällt bei beiden Darstellungsweisen (Abb. 7 und 8) eindeutig aus dem geschilderten Kurverlauf der Vergleichsgruppen heraus. Dies betrifft nicht nur die unterschiedliche Gesamtrichtung, sondern vor allem auch die zeitliche Verlaufsgliederung. Wenn auch schon gewisse Abweichungen im mittleren Initialverlauf vor der Digitalisgabe bestehen, die mit der Auswahl dieser Patientengruppe erklärt werden können, so weicht doch das Kurvenbild der digitalisierten Gruppe nach Gabe von Digoxin in Abb. 7 und 8 zwischen dem 9. und 24. Tag erheblich von dem der nicht pharmakologisch behandelten Vergleichsgruppen ab. Zur Zeit der Auf-sättigung zeigt die digitalisierte Gruppe im Unterschied zu den Vergleichsgruppen eine Verschlechterung der Koordination, die über sieben Tage nach Digitalisierungsbeginn anhält. Innerhalb einer Woche tritt dann eine starke Straffung der Abstimmungsverhältnisse auf, so daß um den 23. Kurtag von der digitalisierten Gruppe die ganzzahlige Norm maximal streng verwirklicht wird. Neben dieser Koordinationssteigerung läßt eine vergleichende Betrachtung in Abb. 7 und

8 auch noch einen allerdings abgeschwächten Einfluß der reaktiv periodischen Gliederung während der aktivierenden Kneippkur auf die digitalisierte Gruppe hervortreten (vgl. Abb. 8).

Wechselwirkungen zwischen Kur und Herzglykosiden konnten bereits von JORDAN (1960) durch Streuungszerlegung zwischen Strophantin- und Kureinfluß aufgedeckt werden. Bei der Digitaloxin-Behandlung von Patienten während einer Bäderkur kamen MÜNCH und JORDAN (1962) zu dem Ergebnis: "Die allgemein histiotrope Tendenz des Kurseschehens in der dritten und vierten Kurwoche wird durch die Glykosidbehandlung effektiv verstärkt (Koinzidenz histiotroper Einflüsse?) und ist von einer begünstigenden kardiodynamischen Wirkung."

In Bezug auf unsere Ergebnisse ist zwar nicht zu klären, ob nur eine spezifische Digitaliswirkung vorliegt oder ob Digoxin so in die reaktiv- periodischen Prozesse während einer aktivierenden Kneippkur eingreift, daß aus einem spät-reaktiven Verlaufsmuster ein frühreaktives wird. Es dürfte aber ziemlich sicher sein, daß die intensivere Verwirklichung der ökonomisch günstigen Koordination von Herzrhythmus und arterieller Eigenschwingung in der digitalisierten Gruppe zum größten Teil auf dem Digitaliseffekt beruht.

cc. Digitaliswirkung auf die Herz-Kreislauf-Koordination

Auch wenn man die möglichen Wechselwirkungen zwischen unspezifischen Kureffekten und Digitaliswirkung berücksichtigt, lassen sich bei der von uns beobachteten Wirkung von β -Acetyl-digoxin auf die Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschiwingung deutlich zwei Phasen unterscheiden:

1. In der ersten, mehrere Tage anhaltenden Phase stehen die bekannten Wirkungen auf den Herzmuskel (positiv inotrope, negativ chronotrope) ganz im Vordergrund, sodaß es mit der

Verlängerung der Herzperiodendauer (vgl. BÜHRING u. Mitarb. 1975) zu einer rasch zunehmenden Störung bzw. Lockerung der ganzzahligen Abstimmung zwischen τ und $T_{\text{Fuß}}$ kommt.

2. In der zweiten, anschließenden Phase wird trotz der andauernden Digitaliswirkung auf das Herz die Bradykardie wieder rückgängig gemacht, wobei es zu einer steilen Verbesserung der Koordination des Quotienten $\tau/T_{\text{Fuß}}$ mit Zunahme ganzzahliger Quotientenwerte bzw. Abnahme der mittleren Abweichungswerte von diesen kommt. In dieser Phase wird also die primär überwiegend auf das Herz gerichtete ökonomisierende Wirkung zugunsten einer Ausweitung der ökonomischen Effekte auf die Abstimmung zwischen Herz und Kreislaufperipherie modifiziert.

Die Veränderungen der Abstimmung von Herzperiodendauer und arterieller Grundschwingungsdauer kommen also in beiden Phasen vornehmlich durch Änderungen der Herzperiodendauer zustande. Auch speziell die in der zweiten Phase eintretende Straffung der Koordination beruht fast ausschließlich auf der wieder einsetzenden Steigerung der Herzfrequenz (vgl. dazu Abb. 1 und 5 a). Damit bestätigt auch diese Digitaliswirkung erneut die schon durch tagesrhythmische Untersuchungen von HILDEBRANDT u. KLEIN (1969) belegte Vorstellung, "daß sich die Herzperiodendauer mehr auf die Schwingungsverhältnisse im arteriellen System einstellt als umgekehrt" (HILDEBRANDT 1969). Sie steht erneut im Gegensatz zu der Annahme von MILLAHN u. ECKERMANN (1966), daß umgekehrt die Grundschwingungsdauer sich durch einen druckpassiven Mechanismus dem Herzrhythmus anpaßt.

Dabei war die Intensivierung der Koordination in dem vorliegenden Material bei entsprechender Aufgliederung unabhängig vom Alter. Auch eine Prüfung auf die Abhängigkeit von der Ausgangslage (WILDER 1931) der Herzperiodendauer in Teilgruppen über und unter 850 msec ergab keine größeren Unterschiede. Allerdings verwirklichten die tachycarderen

Patienten mit Ausgangswerten unter 850 msec in der digitalisierten Gruppe nach Erreichen der Aufsättigung die ganzzahlige Abstimmung etwas besser als die mit durchschnittlich über 850 msec liegende bradycardere Teilgruppe.

Die Verbesserung der Koordination in der zweiten Wirkungsphase könnte einerseits dadurch begünstigt werden, daß die Anpassungsbreite des Herzens durch die direkte Digitaliswirkung auf den Herzmuskel vergrößert wird. Die gleichzeitige Verkürzung der Herzperiodendauer ist aber nicht erklärbar, wenn nicht darüber hinaus auch ein übergreifender Koordinationsmechanismus verstärkt wirksam wird. Ob dies auf einer "Sensibilisierung" herzeigener afferenter Mechanismen beruht, die einer Optimalregelung der Herzfrequenz dienen, oder ob vorwiegend zentrale Koordinationsmechanismen beteiligt sind, kann nicht entschieden werden. HILDEBRANDT u. KLEIN (1969) haben Anhalte dafür gefunden, daß die nächtliche Normalisierung der ganzzahligen Abstimmung von τ und $T_{\text{Fuß}}$ sowohl durch Anstieg als auch durch Abnahme der Herzperiodendauer verwirklicht werden kann. Dies spricht dafür, daß es trophotrope Mechanismen der Koordination gibt, deren Intensivierung nicht unbedingt an zunehmende Bradycardie sondern eher an eine Normalisierung des Herzrhythmus gebunden sind.

Die zweite Phase der Digitaliswirkung auf die Koordination stellt sich damit als Ausdruck einer allgemein verstärkten Trophotropie dar, die sich im Verlauf der aktivierenden Kurbehandlung deshalb besonders von den Vergleichsgruppen abhebt, weil diese sich infolge des überwiegenden spätreaktiven Kurverlaufsmusters zur gleichen Phase des Kurverlaufs noch auf dem Höhepunkt ergotroper Umschaltungen befinden und die trophotrope Tendenz vermutlich erst nach dem Kurende stärker verwirklichen können. MASON u. BRAUNWALD (1964) konnten bereits nachweisen, daß herzwirksame Glykoside den

Einfluß des Sympathikus auf den Kreislauf verringern. Einen vagotonen Einfluß von Strophantin vermuteten auch GREMELS ZINNETZ, BUSSE u. Mitarb., WOLF u. JORDAN (Lit.-Übersicht s. JORDAN 1960).

Da die Zunahme der Koordination zwischen Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung erst während einer zweiten Phase eintritt, der eine der Tendenz nach gegensinnige Initialphase vorausgeht, besteht die Frage, ob - ähnlich wie bei den vegetativen Gesamtumschaltungen im Kurverlauf - auch die Digitaliseffekte im Rahmen einer phasisch-periodisch fortgesetzten Umstellung des vegetativen Systems auftreten, die möglicherweise nur eine vom Kurverlauf abweichende Zeitordnung besitzt. Diese Frage ist wegen der begrenzten Beobachtungsdauer am Gesamtmaterial der digitalisierten Patientengruppe nicht zu entscheiden, wir hatten aber Gelegenheit, im Rahmen von Kurverlängerungen auf insgesamt 6 Wochen bei drei der Patienten den weiteren Verlauf unter fortwährend der Digitalisgabe bis zu insgesamt 32 Tagen nach Beginn der Digitalisierung zu verfolgen.

In Abb.11 ist für diese drei Patienten der mittlere Verlauf der linearen Abweichung des Quotienten $\tau / T_{\text{Fuß}}$ von den ganzzahligen Normwerten 2,0 bzw. 3,0 über den verlängerten Beobachtungszeitraum hin aufgetragen. Dabei ergibt sich, daß auch im späteren Verlauf noch wellenförmige Auslenkungen im Sinne einer vorübergehenden Verschlechterung und Wiederverbesserung der Koordination auftreten. Inwieweit es sich dabei um einen periodischen Prozeß handelt und wie dieser schließlich gedämpft werden kann, kann wohl nur durch weitere systematische Längsschnittuntersuchungen der Digitaliswirkung entschieden werden.

Wenn die Digitalis-Langzeitwirkung tatsächlich auch reaktiv-periodische Vorgänge im Sinne von langwelligen vegetativen Gesamtumschaltungen einschließt, so würde dadurch auch die Verbesserung der Koordination als Folge eines an die trophotropen Phasen gebundenen unspezifischen Normalisierungsprozesses

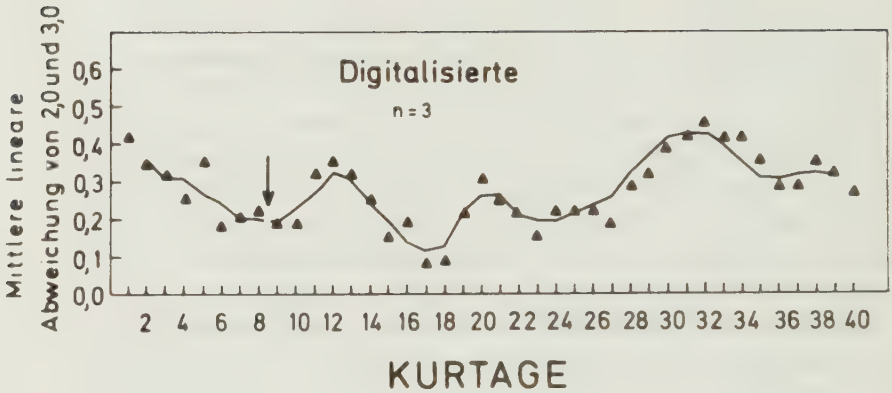


Abb.11: Verlauf der täglichen mittleren Abweichung von den ganzzahligen Werten 2,0 und 3,0 von 3 digitalisierten Patienten, über deren $\tau/T_{\text{Fuß}}$ - Werte wir im Rahmen von Kurverlängerungen über 40 Tage verfolgen konnten. Die ausgezogene Kurve ist das Ergebnis einer Glättung durch einmalige übergreifende Dreiermittlung.

verständlich werden (HILDEBRANDT 1968, 1969). Es ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung, daß kürzlich WECKENMANN (1973) bei der medikamentösen Behandlung von orthostatisch labilen Kreislaufpatienten (Cardiodoron®) den überraschenden Nachweis führen konnte, daß auch Medikamente Normalisierungswirkungen haben können, so daß hierbei eine Arzneiwirkung ähnlichen Prinzipien unterliegt wie hydrotherapeutische Maßnahmen und deren Wirkung.

c. Die Bedeutung der Prinzipien von Bedarfsregulation und Frequenzkoordination für die Therapie

Insgesamt kann nach unseren Ergebnissen festgestellt werden, daß therapeutisch verabreichte Herzglykoside nicht nur in die Herzdynamik und die Bedarfsregulation des Herz-Kreislaufsystems eingreifen, sondern darüber hinaus auch in die Frequenz- und Phasenkoordination seiner rhythmischen Aktionen. Damit wird erneut bestätigt, "daß neben den Regelmechanismen, die auf reflektorischer Basis ein bestimmtes Funktionsniveau einhalten, das dem jeweiligen Bedarf angepaßt ist, auch Mechanismen vorhanden sind, die die rhythmischen Vorgänge zeitlich zu bestimmten Koaktionsstrukturen ordnen. Rhythmische Ordnung ist damit Bestandteil der Regulation, wenn wir diesen Begriff weiter fassen und gegenüber dem engeren kybernetischen Begriff der Regelung abgrenzen" (HILDEBRANDT 1967a). Dabei stehen diese beiden Regulationsprinzipien immer in polarer Spannung zueinander. Durch die Koordinierung der Frequenz- und Phasenverhältnisse tendiert das Gesamtsystem auf Ökonomie, die Bedarfsregulation ist dagegen allein auf die ausreichende Versorgung der peripheren Gewebe ausgerichtet.

Die vom Herz-Kreislaufsystem angestrebte energiesparende ganzzahlige Abstimmung von Herzaktion und Eigenschwingung des arteriellen Systems ist nur dann optimal möglich,

wenn die Regulations- und Kontrollmechanismen (s.S.48) intakt sind und die peripheren Gewebe unter möglichst trophotropen Bedingungen versorgt werden können. Dabei ist es für das Gesamtsystem weitgehend belanglos, ob die ökonomischen günstige Koordination durch Verbesserung der peripheren Situation, z.B. durch hydrotherapeutische Maßnahmen, angeregt wird oder zentral durch Verbesserung der Herzleistung. Allerdings ist die Wahl der Therapie abhängig von der Ausgangslage des Gesamtsystems. GUYTON u. Mitarb. (1972a) konnten, wie schon beschrieben, nachweisen, daß unter normalen Bedingungen die peripheren Gewebe selbst die Einstellung des Gesamtsystems dominierend steuern, während unter pathologischen Bedingungen das Herz die Regulationsfähigkeit begrenzt. Bei Insuffizienz des Herzens muß die Peripherie durch Erhöhung des Sympathikotonus die Versorgung der Gewebe aufrechterhalten, was die Frequenzkoordination stört und energetisch ungünstig ist (vgl. MASON u. Mitarb. 1969). Bei manifester Herzinsuffizienz kann daher nur durch Gabe von Herzglykosiden die Regulationsfähigkeit des Herz-Kreislaufsystems erhöht und gleichzeitig der Einfluß des Sympathicus so verringert werden, daß die Ökonomie des Gesamtsystems gesteigert wird (MASON u. BRAUNWALD 1964). Dies legt zwar die Annahme nahe, daß auch in der von uns untersuchten digitalisierten Patientengruppe die Regulationsbreite des Herz-Kreislaufsystems durch Beteiligung einer latenten Herzinsuffizienz eingeschränkt war, doch kann nicht abgegrenzt werden, in welchem Maße auch eine direkte periphere Digitaliswirkung auf das arterielle System an der Steigerung der Koordination beteiligt ist. Bei rein funktionellen Kreislaufregulationsstörungen, wie z.B. bei vegetativer Dystonie, dürften dagegen peripher angreifende Maßnahmen angemessen sein. Aber auch hier wird die gleiche ökonomische Frequenzkoordination angestrebt wie bei der Digitalistherapie.

Die beiden Wirkungsmechanismen sind sicherlich schwer zu trennen, sie dürften aber in erster Linie am Zeitverlauf

des Wirkungseintrittes identifiziert werden können. Während bei Digitaliswirkung die Voraussetzung für eine Steigerung der Koordination des Herz-Kreislaufsystems relativ schnell geschaffen werden können, kann diese bei einer aktivierenden Kurbehandlung mit physikalischen Reizbelastungen offenbar erst sekundär als Reaktion auf eine übende Belastung mit krisenhaften Verschlechterungen eintreten (vgl. dazu BAIER 1974).

Da eine Unterscheidung dieser Wirkungsprinzipien nur durch die erst in jüngerer Zeit eingebürgerten systematischen Längsschnittkontrollen möglich ist, verwundert es nicht, daß frühere Untersucher eine solche Differenzierung nicht vorgenommen haben.

So hat schon BENEKE (1870) die Wirkung von CO₂-Bädern „in einer zunehmenden und andauernden Herztätigkeit“ gesehen, die einer schwachen Digitalisierung zu vergleichen sei, und für die eine Einwirkung des Nervensystems Grundlage sei. Nach STRASSBURGER (1905) üben kohlenensäurehaltige Bäder das Herz unter erleichterten und schonenden Bedingungen. In jüngerer Zeit kam STEINKE (1962) durch Längsschnittuntersuchungen während einer CO₂-Bäderkur, bei der er einen signifikanten Anstieg des Herzschlag- und Herzminutenvolumens fand, zu dem Schluß, daß im Verlauf der Kur die eintretende Kreislaufumstellung im Sinne einer gesteigerten Ökonomie Ausdruck der zunehmenden Potenz des Organismus zur ökonomischeren Neuordnung seiner vegetativen Funktionen sei (vgl. auch SCHERF 1967; SCHMIDT-KESSEN 1962; PALME 1953; GOLLWITZER-MEIER 1938).

In ähnlicher Weise stellte MELLEROWICZ (1956) auch bemerkenswerte Parallelen zwischen der Trainingswirkung auf das Herz-Kreislaufsystem und der Wirkung von Digitalisglykosiden fest, z.B. hinsichtlich einer Verlängerung der Herzperiodendauer, besonders der Diastole, einer Umstellung auf ökonomische Volumenarbeit, einer Erhöhung des Wirkungsgrades u.a.: „Zweifelloos spielt in dieser ökonomischen Einstellung die

Änderung der vegetativen Grundeinstellung im Sinne eines vermehrten Parasympathikotonus eine wichtige Rolle, doch lassen sich nicht alle Trainingsveränderungen auf diesen gemeinsamen Nenner bringen. In ihm kommt eine sehr sinnvolle, sicher zentrale Steuerung der regulativen Potenz des Organismus zum Ausdruck, die sich nervaler, hormonaler, reflektorischer Vorgänge zu seiner Erfüllung bedient" (MELLEROWICZ 1956).

Damit darf als sicher gelten, daß jede Herz-Kreislauftherapie, ob nun pharmakologisch gerichtet oder allgemein aktivierend und ungerichtet, sich immer auch der Regulationsmechanismen des Herz-Kreislaufsystems bedient. Während es für die Verfahren der Wider- und Klimakurbehandlung bereits erwiesen war, daß die Beteiligung der regulatorischen Wirkungskomponenten sowohl die Mechanismen der Bedarfsregulation als auch diejenigen der rhythmischen Koordination betrifft, haben die vorliegenden Ergebnisse erstmals gezeigt, daß die Beteiligung der rhythmischen Koordinationen des Herz-Kreislaufsystems auch bei der Digitaliswirkung eine wichtige Rolle spielen kann.

Es wird daher in Zukunft erforderlich sein, die Kontrolle der Digitaliswirkung auch auf das System der rhythmischen Koordination auszudehnen. Wegen der unmittelbaren Bedeutung für die ökonomische Abstimmung von Herz und Kreislaufperipherie wird dabei die Messung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung eine vorrangige Bedeutung gewinnen können.

V. Zusammenfassung

Ausgehend von der zunehmenden Bedeutung, die der Koordination der Herz- und Kreislaufrrhythmen für die Funktionsökonomie zugemessen wird, wurde die Wirkung einer β -Acetyldigoxin Behandlung (Novodigal[®]) mit mittelschneller Auf-sättigung auf die Frequenzkoordination von Herzrhythmus (τ) und arterieller Grundschwingung ($T_{Fu\beta}$) bei 20 Kurpatienten mit Anzeichen myocardialer Insuffizienz während einer 4-wöchigen aktivierenden Kneippkur im Vergleich zu 2 medikamentös unbehandelten Kontrollgruppen untersucht. Die Herzperiodendauer wurde aus dem EKG, die arterielle Grundschwingungsdauer sowohl direkt aus der Fußpulskurve (A. dorsalis pedis oder A. tibialis post.) als auch indirekt als doppelte Pulswellenlaufzeit Herz/Fuß bestimmt. Die Häufigkeitsverteilung aller gefundenen Quotienten

$\tau/T_{Fu\beta}$ zeigte die erwartete Bevorzugung ganzzahliger Werte mit einem Hauptmaximum von 2,0, wobei der Quotient aus $\tau/T_{Fu\beta}$ sich allerdings als zuverlässigerer Indikator erwies als derjenige aus $\tau/2x \text{ } \mathfrak{J}$. Die Kontrolluntersuchungen fanden in 2-3-tägigen Abständen statt. Die Digoxin-Behandlung wurde am 9. Kurtag begonnen. Die Digitaliswirkung war gegenüber dem typischen reaktiv-periodischen Verhalten der Vergleichsgruppen unter der aktivierenden Kurbehandlung deutlich abgrenzbar. Sie durchlief 2 Phasen. In der ersten Phase, die etwa 7 Tage dauerte, führte die Verlängerung der Herzperiodendauer zu einer zunehmenden Störung der Frequenzkoordination. In einer zweiten Phase stellte sich trotz andauernder Digitalistherapie ein Rückgang der Bradykardie ein, wodurch es zu einer signifikanten Verbesserung der Koordination von τ und $T_{Fu\beta}$ kam. Dabei waren auch Wechselwirkungen zwischen kurbedingter Gesamtumschaltung (Circaseptanperiodik) und eigenständiger Digitaliswirkung nachweisbar. Unter Berücksichtigung in der Literatur vorliegender Hinweise wird angenommen,

daß die erste Phase im wesentlichen durch positiv inotrope und negativ chronotrope Wirkungen von Digitalis auf den Herzmuskel hervorgerufen wird, die zweite, Phase dagegen durch vorwiegend zentrale Koordinationsmechanismen zur Ökonomisierung des Herz-Kreislaufsystems bewirkt wird. Somit spielt bei der Digitalistherapie vor allem in der zweiten Phase nicht nur die Verbesserung der Bedarfsregulation der peripheren Gewebe eine Rolle, sondern auch eine übergeordnete, ganz-zahlige Frequenz- und Phasenkoordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschrwingung, die nach Modellversuchen zu Energieeinsparungen bis zu 30 % führen kann.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) ASCHOFF, J.: Physiologie biologischer Rhythmen. Ärztl. Praxis. 41, 1593-1597 (1966)
- 2) ATTINGER, E.O. u. ATTINGER, F.M.: Frequency of peripheral vascular blood flow. Ann. Rev. Biophysics Bioengineering 2, 7-36 (1973)
- 3) BAIER, H.: Die Beeinflussung von körperlicher Leistungsfähigkeit und Kreislauffunktion durch aktivierende Kneippkur. Z. phys. Med. 2, 356-370 (1971)
- 4) BAIER, H.: Über die Objektivierbarkeit des Kureffektes und der reaktiven Kurperiodik bei der "aktivierenden Kurbehandlung" (Kneippkur) Zentralarch. Physiotherapie Bd. II 23-43 (1972)
- 5) BAIER, H., B. FRIEDRICH u. G. HILDEBRANDT: Zur Frage der reaktiven Kurperiodik im Kurverlauf. Bäder- und Klimaheilkunde. 21, 97-103 (1974)
- 6) BAIER, H. u. S. SIUTS: In Vorbereitung
- 7) BENEKE, F.W.: Nauheims Soolthermen gegen Gelenkrheumatismus mit und ohne Herzaffektion. Berl. klin. Wschr. 269-270 (1870)
- 8) BLUMBERGER, Kj.: Prüfung der Herzglykoside mit Untersuchungen der Herzdynamik. In: Probleme der klinischen Wirkung herzwirksamer Glykoside. Kreislaufbücherei 24, 88-92 (1968)
- 9) BOSTROEM, B., U. GLEICHMANN, H. KREUZER u. F. LOOGEN: Technische Probleme und experimentelle Ergebnisse bei arterieller Gegenpulsation. In: LOOGEN, F., B. BOSTROEM, U. GLEICHMANN u. H. KREUZER: Assistierte Zirkulation. Thieme, Stuttgart 1967
- 10) BRECHT, K. u. H. BOUCKE: Neues elektrostatisches Tieftonmikrophon und seine Anwendung in der Sphymographie. Pflügers Arch. ges. Physiol. 256, 43-54 (1952)

- 11) BROEMSER, Ph. u. O.F. FRANKE: Über die Messung des Schlagvolumens auf unblutigem Wege.
Z. Biol. 90, 467-507 (1930)
- 12) BÜHRING, M., G. HILDEBRANDT u. H. BAIER: Herzdynamische Untersuchungen zur Frage der Digitalisierung von Kurpatienten.
Herz/Kreisl. 6, 495-500 (1974)
- 13) CAMPBELL, C.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme, Stuttgart 1971
- 14) CATELL, Mck. u. H. GOLD: The Influence of Digitalis Glycosides on the Force of Contraction of Mammillian Cardiac Muscle.
J. Pharm. Exp. Ther. 62, 116-125 (1938)
- 15) CHALMERS, J.P., P.J. KORNER u. S.W. WHITE: The relative roles of the aortic and carotid sinus nerves in the rabbit in the control of respiration and circulation during arterial hypoxia and hypercapnia.
J. Physiol., 188, 435-450 (1967)
- 16) DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftl. Tabellen.
Basel 1968
- 17) DUPONT, W.: Untersuchungen über die Bedeutung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung an Gesunden und jugendlichen Hypertonikern.
Med. Inaug.-Diss. Marburg 1969
- 18) DUPONT, W. u. G. HILDEBRANDT: Messungen der Pulswellenlaufzeit Herz-Fuß zur Beurteilung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung bei Gesunden und Hypertonikern.
Z. Kreislaufforsch. 11, 986-993 (1971)
- 19) ECKERMANN, P.: Untersuchungen an einem Kreislaufmodell mittels Analogrechner.
Inaug. Diss. Rostock (1969)
- 20) ECKERMANN, P. u. H.F. MILLAHN: Herzfrequenz und Frequenz der arteriellen Grundschwingung.
Z. Kreislaufforsch. 58, 845-852 (1969)
- 21) ENGEL, P., G. HILDEBRANDT u. H. BERGER: Zur Objektivierung psycho-physischer Umstellungen im Kurverlauf.
Arch. phys. Ther. 15, 335-342 (1963)

- 22) ERDMANN, E. u. W. SCHÖNER: Eigenschaften des Receptors für Herzglykoside.
Klin. Wschr. 52, 705-718 (1974)
- 23) FRANK, O.: Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung - mathematische Analyse.
Z. Biol. 37, 483-526 (1899)
- 24) FRANK, O.: Der Puls in den Arterien.
Z. Biol. 46, 441-554 (1905)
- 25) FRANK, O.: Der arterielle Puls. Sitzungsbericht Ges. f. Morph. und Pathol. München 1926
- 26) GADERMANN, E. u. H. JUNGEMANN: Über den Arterienpuls bei Kreislauferkrankungen.
Med. Welt. 15, 745-752 (1960)
- 27) GADERMANN, E., G. HILDEBRANDT u. H. JUNGEMANN: Über harmonische Beziehungen zwischen Pulsrhythmus und arterieller Grundschwingung.
Z. Kreisl.-Forsch. 50, 805-816 (1961)
- 28) GADERMANN, E. u. H. JUNGEMANN: Klinische Arterienpuls-schreibung, Lehrbuch u. Atlas der un-blutigen Sphgmographie.
Barth. München 1964
- 29) GÖLENHOFEN, K. u. G. HILDEBRANDT: Zur Ursache spontaner Muskeldurchblutungsschwankungen im 1-Min.-Rhythmus.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 23, 380-385 (1957)
- 30) GÖLENHOFEN, K. u. G. HILDEBRANDT: Die Beziehung des Blut-druckrhythmus zu Atmung und peripherer Durchblutung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 27-45 (1958)
- 31) GÖLLWITZER-MEIER, K.: Zur Frage der Wirkung des Kohlen-säurebades auf die Herzenergetik.
Balneologie 5, 434-437 (1938)
- 32) GREEF, K.: Zum Wirkungsmechanismus der Digitalis-glykoside. In: Probleme der klinischen Wirkung herz-wirksamer Glykoside. Kreislaufbücherei 24, 12-24 (1968)

- 33) GREEF, K.: Pharmakologische Grundlagen der Digitalistherapie.
Med. Welt, 24, 613-618 (1973)
- 34) GREMELS, H.: Digitalis.
Arch. exp. Pharm. 157, 92 (1930)
- 35) GREMELS, H.: Digitalis.
Arch. exp. Pharm. 629, (1940)
- 36) GRIEGER, F.: Das Verhältnis von Pulsperiodendauer der arteriellen Grundschwingung bei der arteriellen Hypertoniekrankheit.
Z. ges. inn. Med. 21, 338-342 (1966)
- 37) GUYTON, A.C., T.G. COLEMAN u. H.J. GRANGER: Circulation: overall regulation.
Ann. Rev. Physiol. 34, 13-46 (1972 a)
- 38) GUYTON, A.C., T.G. COLEMAN, A.W. CORNLY, J.F. LIARD, R.A. NORMAN u. R.D. MANNING: Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension.
Ann. Biomed. Engineering 1, 254-281 (1972 b)
- 39) HAMILTON, W.F.: An Experimental Study of the Standing Waves in the Pulse Propagated Through the Aorta.
Amer. J. Physiol. 125, 48-59 (1939)
- 40) HARVEY, R.M., M. FERRER, R.T. CATHCAT, D.W. RICHARDS jr. u. COUMAND: Some effects of digoxin upon the heart and the circulation in man.
Amer. J. Med. 7, 439-453 (1949)
- 41) HERD, J.A.: Overall regulation of the circulation.
Ann. Rev. of Physiol. 32, 289-311 (1970)
- 42) HERRMANN, M.: Kreislaufumstellungen während der aktivierenden Kurbehandlung.
Med. Inaug.-Diss., Marburg 1973
- 43) HERRMANN, M. u. F. LEHMANN: Kreislaufumstellungen während der aktivierenden kneippkurbehandlung.
Z. Phys. Med. 2, 63-74 (1975)
- 44) HILDEBRANDT, G.: Rhythmus und Regulation.
Med. Welt. 73-81 (1961)

- 45) HILDEBRANDT, G.: Rhythmische Koordination als Ordnungsprinzip biologischer Funktionen.
Umschau in Wiss. u. Techn. 19, 592-596 (1962 a)
- 46) HILDEBRANDT, G.: Biologische Rhythmen und ihre Bedeutung für die Bäder- und Klimaheilkunde.
In: W. AMELUNG u. A. EVERS (Hrsg.): Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde, 730-785 (Schattauer Stuttgart 1962 b)
- 47) HILDEBRANDT, G.: Probleme des Kurverlaufs bei Bäder- und Klimakuren.
Baln. Beiblätter der Ärztl. Mitteilungen, Nr. 5/6 1963
- 48) HILDEBRANDT, G.: Rhythmus und Regulation unter besonderer Berücksichtigung der Blutdruckregulation.
Z. ges. Med. u. Grenzgeb. 22, 206-213 (1967 a)
- 49) HILDEBRANDT, G.: Die Koordination rhythmischer Funktionen beim Menschen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 73, 921-941 (1967 b)
- 50) HILDEBRANDT, G.: Reaktive Perioden im Kurverlauf.
In: W. TEICHMANN (Hrsg.) Kurverlaufs- und Kurerfolgsbeurteilung.
Sanitas, Bad Wörishofen 1968, 135-143
- 51) HILDEBRANDT, G.: Arterielle Pulsation und rhythmische Koordination.
In: E. PRESTEL u. G. LIEBAU: Phänomene der pulsierenden Strömung im Blutkreislauf aus technologischer, physiologischer und klinischer Sicht.
B. I - Hochschulschriften 738-738a, 34-52 (1969)
- 52) HILDEBRANDT, G.: Therapeutische Zeitordnung und Kurerfolg.
Z. angew. Bäder- u. Klimaheilkunde 19, 219-241 (1972)
- 53) HILDEBRANDT, G.: Chronobiologische Grundlagen.
In: G. HILDEBRANDT (Hrsg.) Biologische Rhythmen und Arbeit. Springer, Wien 1976 (i. Druck)

- 54) HILDEBRANDT, G., H. JUNGSMANN u. L. STEINKE: Über die Beeinflussung koordinativer Leistungen durch Bäder- und Klimaheilkuren. Z. angew. Bäder- und Klimaheilkunde 6, 126-133 (1959)
- 55) HILDEBRANDT, G. u. L. STEINKE: Zur Frage der Kreislaufumstellungen während CO₂-Bädern. Arch. phys. Ther. 14, 321-326 (1962)
- 56) HILDEBRANDT, G. u. W. DUPONT: Die Beurteilung der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung durch Messung der Pulswellenlaufzeit. Pflügers Arch. ges. Physiol. 300, 61 (1968)
- 57) HILDEBRANDT, G. u. H.-R. KLEIN : Untersuchungen über den Tagesgang der Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung. Arch. Kreislauff. 59, 235-239 (1969)
- 58) HILDEBRANDT, G. u. D. FRANK: Der subjektive Verlauf der aktivierenden Kneipp-Kurbehandlung und seine Abhängigkeit vom biologischen Jahresrhythmus. Z. physikal. Med. 3, 177-194 (1974)
- 59) v. HOLST, E.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. Erg. Physiol. 42, 228-306 (1939)
- 60) JORDAN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Studium von Therapieeffekten bei sog. "kombinierter Balneotherapie". Erste Mitteilung: Methodische Untersuchungen mit Khellisterophan und Apophyllin-Strophantin. Fund. balneo.-bioclim. 1, 301-318 (1960)
- 61) JORDAN, H.: Kurverlauf und Kureffekt - Ergebnisse eines biometrisch-klinischen Arbeitskreises. Z. Physioth. 24, 267-302 (1972)
- 62) JUNGSMANN, H.: Kritisches zur Pulscurvenregistrierung und ihrer Auswertung. Z. ges. exp. Med., 122, 60-75 (1953)

- 63) JUNGMAN, H. u. H. ROHR: Über die Form des Femoralis-pulses und ihre Veränderung unter pharmakologischer Beeinflussung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 258, 47-57 (1953)
- 64) JUNGMAN, H., W.D. ERDMANN u. D. HEYE: Über das Wesen der arteriellen Grundschwingung und ihre Bedeutung für die Hämodynamik. Arch. Kreislauff. 28, 153-171 (1958)
- 65) JUNGMAN, H., E. HEYKEN u. M. HINZ: Der Arterienpuls während und nach körperlicher Belastung. Z. f. Kreislauff. 60, 232-241 (1971)
- 66) JUNGMAN, H., U. CLAUS, G. MAURER u. P. PROBST: Beziehungen zwischen Herzaktion und Arterienfunktion bei Hypertonie und Arteriosklerose. Z. f. Kardiol. 62, 113-123 (1973)
- 67) JUNGMAN, H. u. E. GADERMANN: Pulsveränderungen bei Arteriosklerose und ihre pathophysiologische Bedeutung. Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 40, 106-114 (1974)
- 68) KAPAL, E., F. MARTINI u. E. WETTERER: Über die Länge der stehenden Welle im arteriellen System des Menschen. Z. Biol. 104, 256-284 (1961 a)
- 69) KAPAL, E., F. MARTINI, H. REICHEL u. E. WETTERER: Über die Länge der stehenden Welle bei künstlicher Verkürzung des Arteriensystems. Z. Biol. 104, 429-444 (1951 b)
- 70) KASSEBAUM, D.G. u. H.E. GRISWOLD: Digitalis in Non-failing Cardiac Diseases. Progr. in Cardio. Dis. 12, (1968)
- 71) KENNER, Th.: Beziehungen zwischen Dynamik und Regulation des Arteriensystems. Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 40, 41-60 (1974)
- 72) KENNER, Th. u. E. WETTERER: Experimentelle Untersuchungen über die Pulsform und Eigenschwingung zweiteiliger Schlauchmodelle. Pflügers Arch. ges. Physiol. 275, 594-613 (1962 a)

- 73) KENNER, Th. u. E. WETTERER: Zur Theorie der Eigenschwingung zweiteiliger Schlauchmodelle. Ein Beitrag zur Entstehung der arteriellen Grundschwingung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 275, 614-627 (1962 b)
- 74) KLEPZIG, H.: Herz- und Gefäßkrankheiten. Thieme Stuttgart 1973
- 75) KLEIN, R.K.: Tagesrhythmische Untersuchungen über die Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung. Med. Inaug.-Diss. Marburg 1969
- 76) KORNER, P.J.: The role of the arterial chemoreceptors and baroreceptors in the circulatory response to hypoxia of the rabbit. J. Physiol. 180, 279-303 (1965)
- 77) v. KRIES, J.: Studien zur Pulslehre. J.C.B. MOHR, Freiburg i.Br. 1892
- 78) KUSCHINSKY, G. u. H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Thieme, Stuttgart 1972
- 79) KUSCHINSKY, G.: Digitalistherapie in der Praxis. Dtsch. Arzteb. 615-620, 1974
- 80) LEE, u. KLAUS: The Subcellular Basis for the Mechanism of Inotropic Action of Cardiac Glycosides. Pharm. Rev. 2, 193-251, 1971
- 81) LENDLE, L. u. H. MERCKER: Extrakardiale Digitaliswirkungen. Erg. Physiol. 51, 199-298 (1961)
- 82) MASON, D.T. u. E. BRAUNWALD: Studies on digitalis X. Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and patients in heart failure. J. Clin. Invest. 43, 532 (1964)
- 83) MASON, D.T., J.F. SPANN u. R. ZELIS: New Developments in the Understandings of the Actions of the Digitalis Glycosides. Progr. in Cardio. Dis. 11, 447-478 (1969)

- 84) MILLAHN, H.P.: Das Verhältnis von Pulsperiodendauer zur Dauer der arteriellen Grundschwingung bei Jugendlichen.
Z. Kreislauff. 51, 1151-1159 (1962)
- 85) MILLAHN, H.P. u. P. ECKERMANN: Das Verhältnis von Pulsperiodendauer zur Dauer der arteriellen Grundschwingung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, 96 (1966)
- 86) MELLEROWICZ, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Ökonomieprinzip in Arbeit und Leistung des trainierten Kreislaufs und seine Bedeutung für die präventive und rehabilitative Medizin.
Arch. Kreislauff. 24, 716-724 (1956)
- 87) MOE, G.E. u. A.E. FARAH: Digitalis and Allied Cardiac Glycosides.
In: GOODMAN and GILMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics. London 1971
- 88) MÜNCH, H. u. H. JORDAN: Experimentelle Untersuchungen zum Studium von Therapieeffekten bei sog. kombinierter Balneotherapie.
5. Mitteilung: Untersuchungen mit Digitoxin.
Fund.baln.-bioclim. 2, 381-387 (1963)
- 89) NITSCHKE, W.: Untersuchungen über die Koordination von Herzrhythmus und arterieller Grundschwingung bei dosierter Körperbelastung mit direkter und indirekter Bestimmung der Grundschwingungsdauer.
Med. Inaug. Diss. Marburg 1976
- 90) PALME, U.: Die Reizstärke verschiedenartiger Bäder auf das vegetative System.
Arch. phys. Ther. 5, 170-174 (1953)
- 91) RANKE, O.F.: Die Theorie der physikalischen Schlagvolumenabstimmung.
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 15, 1-17 (1943)
- 92) ROSEN, R.: Optimality Principles in Biology.
Butterworths, London 1967

- 93) ROTHLIN, E. u. R. BIRCHLER: Pharmakodynamische Grundlagen der Therapie mit herzwirksamen Glykosiden.
Ergeb. inn. Med. u. Kinderheilkunde 5, 457-552 (1954)
- 94) SAGAWA, K.: Overall Circulatory Regulation.
Ann. Rev. Physiol. 31, 295-330 (1969)
- 95) SARNOFF, St.J., J.P. GILMORE, J.H. MITCHELL u. I.P. REMENSNYDER: Potassium Changes in the heart homeometric autoregulation and acetyl strophanthin.
Amer. J. Med. 34, 440 (1963)
- 96) SCHERF, A.: Die Veränderungen der Herzdynamik im Zusammenhang mit den vegetativen Umstellungen im Verlauf von CO₂-Bädern.
Med. Inaug. Diss. Marburg 1968
- 97) SCHERF, A., G. HILDEBRANDT u. L. STEINKE: Veränderungen der Herzdynamik im Verlauf von CO₂-Bädern.
Arch. phys. Ther. 19, 445-453 (1967)
- 98) SCHMIDT-KESSEN, W.: Allgemeine Balneotherapie.
In: AMELUNG, W. u. A. EVERS: Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde. 256-332 Schattauer, Stuttgart 1962
- 99) STEINKE, L.: Kreislaufumstellungen während der CO₂-Bädern in Bad Orb.
Med. Inaug. Diss. Marburg 1962
- 100) STRAßBURGER, J.: Über Blutdruck, Gefäßtonus und Herzarbeit bei Wasserbädern verschiedener Temperatur und bei kohlenensäurehaltigen Solbädern.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 82, 459-494 (1905)
- 101) STRAUB, H.: Die Dynamik des Herzens.
Handbuch d. norm. und pathol. Physiol. VII Berlin 1926
- 102) WECKENMANN, M.: Über die regulative Wirkung eines Pflanzenextraktes auf die Orthostase.
Ärztl. Praxis 25, 1453-1456 (1973)
- 103) WETTERER, E.: Ältere und neue Befunde über die di-krote Schwingung des Arterienpulses.
"Arthur Weber zum 90. Geburtstag". Hrsg.: Arthur-Weber-Stiftung, Freiburg i.Br. 1969

- 104) WETTERER, E. u. T. KENNER: Grundlagen der Dynamik des Arteriensystems.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1968)
- 105) WETTERER, E.: Die Wirkung der Herztätigkeit auf die Dynamik des Arteriensystems.
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 22, 26-60 (1956)
- 106) WETTERER, E. u. B. DEPPE: Neuere Fortschritte der physikalischen Schlagvolumenbestimmung.
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 15, 91-108 (1943)
- 107) WEZLER, K. u. A. BÖGER: Die Dynamik des arteriellen Systems. Der arterielle Blutdruck und seine Komponenten.
Ergeb. Physiol. 41, 292-606 (1939)
- 108) WEZLER, K. u. K. GREVEN: Über die Entstehung des dikroten (Resonanz-) Pulses.
Z. ges. exp. Med. 105, 540-558 (1943)
- 109) WEZLER, K.: Methoden der Schlagvolumenbestimmung.
Verh. dtsh. Ges. Kreislauff. 15, 18-90 (1943)
- 110) WITHERING, W.: An Account of the Foxglove and Some of its Medicinal Uses: With practical remarks on Dropsy and other Diseases.
Reprinted in: Medical Classics, Robinson, C.G.J. and J. Robinson.(eds) 2, 305-443 (1937)
- 111) WILDER, J.: Das "Ausgangswertgesetz". Ein unbeachtetes biologisches Gesetz; seine Bedeutung für Forschung und Praxis.
Klin. Wschr. 41, 1889-1894 (1931)
- 112) WILLIAMS, M.H., L.R. ZOLMAN u. A. ROHE: Haemodynamik effects of cardiac glycosides on normal human subjects during rest and exercise.
J. appl. Physiol. 13, 417 (1958)
- 113) v. ZWIETEN, P.A.: Über die Gewebsverteilung, den Metabolismus und die Ausscheidung von Herzglykosiden.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1684-1687 (1975)

Am Ende dieser Arbeit gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt für die Überlassung des Themas und für das konstante Interesse am Fortgang der Arbeit, sowie für immer neue Hinweise zur Auswertung der Ergebnisse und zur Gestaltung der Arbeit.

Herrn Dr. med. H. Baier danke ich für die Bereitstellung der Untersuchungsgeräte und für zahlreiche Hinweise und anregende Gespräche.

Frl. H. Arnold war mir dankenswerterweise bei der Anfertigung der Zeichnungen behilflich.

Herrn Prof. Dr. med. O. Walther danke ich für die organisatorische Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1.1.1949 wurde ich als Sohn des Landarztes Dr. med. Udo Siuts und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Kerl, in Celle geboren. Ich besuchte die Volksschulen in Himbergen (Kreis Uelzen) und Uelzen und danach das dortige Herzog-Ernst-Gymnasium, wo ich am 18.6.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1968/69 begann ich an der Philipps-Universität zu Marburg ein naturwissenschaftliches Studium, wechselte aber zum folgenden Sommersemester die Fakultät und nahm das Studium der Medizin auf. Am 3.10.1969 bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 26.3.1971 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem klinischen Teil des Studiums absolvierte ich ebenfalls an der Philipps-Universität zu Marburg am 19.12.1974 das Staatsexamen.

Am 11.7.1975 heiratete ich Frl. cand. phil. Birgit Schacht aus Arolsen.

Als Medizinalassistent arbeitete ich am Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung der Universität Marburg, sowie auf der chirurgischen Abteilung des Diakoniekrankenhauses Wehrda und bin bis zum 14. Juni 1976 als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg beschäftigt. Nach der Approbation als Arzt werde ich wahrscheinlich zur Bundeswehr eingezogen.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Baier, Braasch, Bode, Buchholz, Busch, Daume, Denicke, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz, Graul, Gerdes, Hamelmann, Hardewig, Heene, Hensel, Heß, Hildebrandt, Hort, Jacob, Karlson, Klaus, Koransky, Mann, Mannheim, Martini, Massarat, Petry, Pots, Reim, Rohen, Schlüter, Schmid, Schmitz-Moormann, Sekeris, Siegert, Scriba, Solcher, Straub, Walcher, Wehrmeyer, Wesemann, Wilenbockel.

